

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ**

На правах рукописи

УДК: 616.36-004-022:578.891-07-036-08

ЭГАМОВА ИНТИЗОР НОРМУХАММАДОВНА

**«ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ КЛАССА А ПО
ЧАЙЛД-ПЬЮ ПРИ HCV ИНФЕКЦИИ»**

14.00.10 - Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам

Научный руководитель: д.м.н. Мусабаев Эркин Исакович

ТАШКЕНТ-2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
§1.1. Эпидемиология, методы диагностики и патогенетические основы цирроза печени.....	13
§1.2. Предикторы исходов и подходы к терапии циррозов печени.....	30
§1.3. Коинфекция Вируса гепатита С и ВИЧ инфекции.....	39
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	44
ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ КЛАССА А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ	57
§3.1. Демографические и клинические показатели исследуемого контингента.....	57
§3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различной степенью поражения печени.....	65
§3.3. Морфология поражения печени.....	73
ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬ- НЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.....	78
§4.1. Использование сывороточного маркера WFA+-M2BP для определения степени фиброза в качестве лабораторного критерия поражения печени.....	78
§4.2. Сравнительная диагностическая эффективность транзientной эластографии в клинической практике диагностики циррозов	85
§4.3. Оценка диагностической эффективности транзientной эластографии и сывороточных маркеров.....	89
ГЛАВА V. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОМ ПРОЯВЛЕНИИ ФИБРОЗА	

ПЕЧЕНИ.....	95
§5.1. Зависимость проявления циррозов и генетического полиморфизма.....	95
§5.2. Роль генетического полиморфизма в клинико-лабораторном проявлении цирротического поражения печени при коинфекции ВГС и ВИЧ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	104
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	123

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ALT	– Аланин-аминотрансфераза
AST	– Аспартат-аминотрансфераза
AST/ALT	– Индекс соотношения Аспартат-аминотрансферазы/Аланин-аминотрансферазы
BMI	– Индекс массы тела
CHB	– Хронический гепатит В
CHC	– Хронический гепатит С
CI	– Доверительный интервал
FLI	– Индекс жировой печени
FT	– Фибротест [®]
G1	– Генотип 1
HBV	– Вирус гепатита В
HCC	– Печёночно-клеточный рак
HCV	– Вирус гепатита С
HD	– Гемодиализ
KS	– Шкала Королевского Колледжа
LB	– Биопсия печени
LSM	– Измерение плотности печени
NAFLD	– Неалкогольная жировая болезнь печени
NASH	– Неалкогольный стеатогепатит
NPV	– Прогностическая ценность отрицательного результата
OR	– Отношение шансов
PBC	– Первичный билиарный цирроз печени
PPV	– Прогностическая ценность положительного результата
STAP	– Белок, связанный с активностью звездчатых клеток
ТЭ	– Транзиторная эластография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. В последние годы вирусный гепатит С и его последствия остаются важной медицинской и социальной проблемой. Заболевание характеризуется тяжелым течением, снижением качества жизни больных и повышенной смертностью. По данным Всемирной Организации Здравоохранения «... более 170 миллионов человек инфицированы гепатитом С. Ежегодно 686 000 человек умирают от цирроза печени и рака, ассоциированный ХГС ...»¹. Известно, что «... у 70–85% пациентов развивается хроническая инфекция, приводящая к средне-умеренным гистологическим изменениям в печени ...»². Развитие цирроза печени и высокий уровень смертности при хроническом гепатите С требует разработки диагностических, прогностических и терапевтических мер для оценки риска.

На сегодняшний день трудность для практикующего врача в назначении патогенетически обоснованного лечения при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии обусловлена сложностью механизмов патогенеза и разнообразием сравнительной диагностики этой патологии. Во всем мире особое внимание уделяется научным исследованиям направленным диагностике на раннем этапе, осложнениям, включая риска развития цирроза печени, оптимизации методов лечения и профилактики. В связи с этим, необходимо выявить факторы риска развития цирроза печени HCV этиологии, определить молекулярно-генетический полиморфизм различных генов, определить сывороточные маркеры фиброза печени, оптимизировать мероприятия по ранней диагностике, прогнозированию, лечению и профилактике фиброза печени. Среди различных слоев населения страны достигнуты определенные успехи в ранней диагностике инфекционных заболеваний, усовершенствовании

¹World Health Organization website, 2017, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.

² Fumio Imazeki et al., in Hepatology International 4(3):548-61 2010

методов лечения, профилактики и осложнений. В тоже время в системе здравоохранения реализуются масштабные программные мероприятия. В связи с этим, в соответствии с Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему совершенствованию оказания специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годах» от 20 июня 2017 года определены следующие задачи, как «... расширение доступа населения к медицинским услугам, оказание специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи ...»³. При реализации этих задач важно повысить уровень диагностики и лечения инфекционных заболеваний на новый, высокий уровень, разработать и внедрить современные методы лечения, а также применить инновационные технологии при оказании качественной медицинской помощи.

Данное диссертационное исследование в определенной степени соответствует задачам обозначенным в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 7 февраля 2017 года, в Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-2857 «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017 года, № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Прогноз при HCV циррозе печени

³Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 года

определяется стадией его развития. При компенсированном циррозе в течение 5 лет трансформация в декомпенсированный регистрируется у 18% больных, малигнизация – у 7%, всего выживает 91% больных. При декомпенсированном циррозе к 5-летнему сроку выживает 50% больных (Zhou M. et al, 2016). Тактика лечения компенсированного цирроза печени HCV этиологии основана на следующих основных направлениях: этиологические (устранение или подавление причин заболевания), усиление патологических процессов, коррекция нарушений, связанных с изменениями функции печени и влияние на механизмы, приводящих к осложнениям. Проблема лечения компенсированного цирроза печени HCV этиологии антивирусными препаратами остается актуальной. По результатам нескольких комплексных ген-ассоциированных исследований в области гена IL28B выявлены незначительные генетические изменения, представляющие большой интерес. В хромосоме 19q13 были идентифицированы однонуклеотидные полиморфизмы SNP (Single Nucleotide Polymorphisms), которые тесно связаны с вероятностью самопроизвольной элиминации HCV и ответом на противовирусную терапию (Ge B. et al, 2009; Mc Carthy J.J. et al, 2009; Tanaka Y. et al, 2009; Thomas D.L. et al, 2009). Диагностика цирроза в дебюте болезни весьма сложна, поскольку клинические проявления, равно как и данные лабораторных (клинические и биохимические показатели) и инструментальных (ультразвуковое исследование, компьютерная или ядерно-магнитно-резонансная томографии) методов исследования весьма неспецифичны и в большинстве случаев не позволяют разграничить цирроз, хронический гепатит и стеатогепатиты (дистрофическое заболевание печени) (Исаков В.А., 2008).

Новые подходы в диагностике цирроза включают исследование сывороточных маркёров. Анализируя, значимость сывороточных маркёров в диагностике и прогнозировании цирроза печени существует необходимость включить их в исследование (Flisiak R. et al, 2004). В настоящее время биопсия печени с последующей микроскопией и изучением структуры

полученной ткани является «золотым стандартом» диагностики цирроза печени, однако не все пациенты соглашаются на процедуру – биопсия печени. Исследования неинвазивных методов (транзиторная эластография) диагностики и прогноза критериев цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии ранее не проводились (Goncales E.S. et al, 2007). Не изучено роль интерлейкина IL28В в прогнозе скорости развития фиброза печени, роль сывороточных маркеров крови при диагностике фиброза печени как один из неинвазивных методов исследования и недостаточно изучена корреляционная связь между инвазивными и неинвазивными методами диагностики цирроза печени.

В связи с этим, совершенствование ранней диагностики цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии (при моноинфекции и коинфекции ВИЧ+ХВГС), профилактика осложнений, определение морфологических изменений в печени с использованием сывороточных маркёров (M2BP) и проведение молекулярно-генетических исследований являются актуальным как с научной, так и с практической точки зрения.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского института усовершенствования врачей и Научно-исследовательского института Вирусологии на основе гранта АТСС 21.2 «Разработка новых подходов к прогнозированию, лечению и профилактике перехода хронических вирусных гепатитов в цирроз печени на основании идентификации полиморфизма гена IL28В и сывороточных маркёров фиброза печени» (2012–2014).

Цель исследования: изучить диагностические, прогностические и терапевтические аспекты цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии.

Задачи исследования:

изучить клинико-лабораторные особенности течения цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии;

оценить эффективность и сопоставить показатели транзитной эластографии, сывороточного маркера M2BP и биопсии печени для диагностики, лечения и определения стадии фиброза у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии;

определить роль полиморфизма гена IL28B в прогнозе развития фиброза печени на примере пациентов с коинфекцией (ХВГС+ВИЧ-инфекция);

разработать алгоритм ранней диагностики и тактики лечения циррозов печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии.

Объектом исследования явились 120 больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии и 110 больных с коинфекцией (ХВГС и ВИЧ).

Предмет исследования: для биохимических, серологических, молекулярно-генетических исследований были взяты венозная кровь и сыворотка крови, а для гистологических исследований – биоптат печени.

Методы исследований: использованы общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические, гистологические, инструментальные и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые доказано, что повышение показателей транзитной эластографии и маркера WFA+-M2BP при фиброзе печени являются диагностическими критериями прогрессирования фиброза печени;

определено, что повышение уровня билирубина, цитолитических показателей и снижение количества белков при циррозе печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии является диагностическим критерием прогрессирования фиброза;

впервые доказано, что полиморфизм гена IL28B является ведущим маркером риска прогрессирования и формирования цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии у ВИЧ-инфицированных пациентов;

впервые доказано, что не СС-генотип полиморфизма rs12979860 у ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии является причиной ускорения процесса фиброза в печени.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

впервые доказано, что демографическое распределение тяжести фиброза печени не зависит от возраста и пола пациентов (в возрасте до 40 лет для женщин – f3 и для мужчин – выше f3-4);

обоснована необходимость определения сывороточного маркера WFA+-M2BP в качестве неинвазивного метода для оценки уровня фиброза печени у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии;

разработаны новые подходы определения стадий фиброза и прогнозирования цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии.

Достоверность результатов исследования обоснована применением в диссертационной работе методически правильных теоретических подходов и методов, соответствующих полученным результатам, достаточным количеством больных и статистическими методами анализа, а также сравнением результатов исследования с международными и отечественными данными, заключения и полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов исследования послужила основой для углубленных исследований и определения взаимосвязи повышения маркеров фиброза с глубокими морфологическими изменениями в биопсии печени у пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии. Определение пропорциональной взаимосвязи повышения уровня билирубина со снижением цитолитического синдрома и синтезом белка (общий белок, альбумин) у пациентов с циррозом печени, определение прогностического маркера прогрессирования и формирования цирроза печени полиморфизма

гена IL28B заключается в открытии новых критерий патогенеза данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что выявление встречаемости не СС-генотипа полиморфизма rs12979860 у ВИЧ-инфицированных пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии является причиной ускорения цирроза, впервые обосновано необходимость определения сывороточного маркера WFA+-M2BP в качестве неинвазивного метода оценки степени фиброза печени, разработанные новые подходы прогнозирования цирроза печени и определения стадий фиброза позволят предупреждению заболевания и повысят эффективность лечения.

Внедрение результатов исследования. На основании научных результатов по совершенствованию диагностических, прогностических и терапевтических аспектов цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии:

утверждены методические рекомендации «Прогностические и диагностические методы выявления фиброза печени при хронических гепатитах и циррозах печени» (справка № 8н-д/226 Министерства здравоохранения от 10 октября 2018 года). Данные методические рекомендации послужили диагностике и прогнозированию течения заболевания и применению своевременных мероприятий по лечению у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени на ранних стадиях;

научные результаты по совершенствованию диагностических, прогностических и терапевтических аспектов цирроза печени класса А по Чайлд-Пью HCV этиологии на ранних стадиях были внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность Навоийской и Ферганской областных инфекционных больниц (справка № 8н-з/149 Министерства здравоохранения от 10 сентября 2019 г.). Полученные результаты помогли достичь экономической эффективности за счет улучшения диагностики и лечения хронического гепатита и цирроза печени

на ранних стадиях, снижения вероятности развития тяжелых осложнений и сокращения сроков стационарного лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования обсуждены на 2 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 19 научных работ, в том числе 10 статей, из них 8 в республиканских и 2 в зарубежных научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИЧЕСКИМ, ПРОГНОСТИЧЕСКИМ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ АСПЕКТАМ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Цирроз печени — хроническое заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением паренхиматозной ткани печени фиброзной соединительной тканью, или стромой.

Цирроз представляет собой необратимый фиброз печени, конечную стадию окончательного совместного пути при хроническом повреждении главного жизненно важного органа. Это 8-я основная причина смерти в Соединенных Штатах, и 13-я основная причина смерти в мире, при мировой смертности, которая увеличилась на 45,6% с 1990 по 2013 гг. [6; с. 107-112, 240; с. 245-252].

§1.1. Эпидемиология, методы диагностики и патогенетические основы цирроза печени

Фиброгенез лежит в основе цирроза печени и является общим конечным результатом поражения печени, критическим фактором, который приводит к дисфункции печени, и который может представлять важность при патогенезе других хронических заболеваний, таких как портальная гипертензия [113; с. 44-48,186; с. 993-1001] и биллиарный цирроз печени [81; с. 887-892, 170; с. 1385-1394].

Следовательно, точная оценка степени фиброза важна с клинической точки зрения. Исследование гистопатологии печени долгие годы рассматривалось как золотой стандартный метод оценки фиброза [1; с. 11-19]. Тем не менее, ввиду ее инвазивного характера, биопсия печени не одобряется пациентами или терапевтами во многих случаях. Таким образом, конкретный поиск альтернативных подходов для измерения фиброза печени представляет собой привлекательную область исследований [51; с. 291-303]. Большая часть новых неинвазивных методов зависит либо от «биологического», либо от «физического» подходов. В биологических

методах, уровень некоторых биомаркёров в сыворотке крови служит показателем поражения печени. С другой стороны, основанием для физического подхода является плотность печени, измеряемая ультразвуковым методом и посредством транзитной эластографии (ТЭ).

Ряд заболеваний печени и прочих болезней, а также побочные эффекты некоторых лекарственных средств, приводят к фиброзу печени. Значительное улучшение в диагностике и лечении хронических заболеваний печени, привело, в результате, к углублению понимания механизмов фиброгенеза в печени [82; с. 207-217]. Возникновение фиброза происходит через комплексные сигнальные цепи, регулирующие накопление внеклеточного матрикса. Активация звездчатых клеток печени (HSC) обусловлена данным каскадом реакций. В результате, HSC входят в миофибробластоподобный фенотип, который является сокращающимся, пролиферативным и фиброгенным. Фиброгенные клетки печени представлены гетерогенной популяцией клеток, включая альфа-гладкомышечные актин-положительные миофибробласты (MF). Они являются высокопролиферативными и сокращающимися (т.е. склонными к уплотнению), и способны содействовать фиброгенезу. Они обладают многократными фенотипическими реакциями на поражение, включая накопление компонентов внеклеточного матрикса (ЕСМ) и коллагенов для инкапсулирования поражения. С другой стороны, они способствуют синтезу факторов роста, который стимулирует фиброгенез. За этим следует хроническая воспалительная реакция и неоангиогенез [82; с. 207-217].

Известно, что продолжительный фиброгенез может, в конечном итоге, привести к циррозу. Цирроз печени характеризуется деформацией паренхимы печени и сосудистой архитектуры [130; с. 815-825]. Точный механизм фиброгенеза является сложным и охватывает широкий спектр клеточных и молекулярных событий. Таким образом, разработка целенаправленной терапии для подавления обратного развития фиброгенеза является целью множества исследований в этой области. Обнаружено, что

MF также отличаются от стволовых клеток костномозгового происхождения [130; с. 815-825].

С использованием механизма перекрестных помех с печеночной клеткой-предшественником и опухолевыми клетками, MF могут модулировать иммунную реакцию в сторону формирования печёчно-клеточного рака и метастатического рака.

В качестве общепризнанного факта, фиброз печени представляет собой фактор риска для гепатомы, а активированные звёздчатые клетки печени (HSC) играют критическую роль в её прогрессировании. Несмотря на то, что HSC важны при образовании фиброза печени, их взаимодействие с опухолевыми клетками является неясным. Предполагалось, что HSC могут увеличить способность эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) клеток гепатомы. Для выявления воздействия HSC на клетки гепатомы, было совместно культивировано вещество HSC-T6 с клеточной линией гепатомы (ML1). Был сделан вывод, что HSC способны выделять коллаген I типа для приведения в действие клеток гепатомы и последовательного прогрессирования фиброза [28; с. 646-653,112; с. 1888-1900,133; с. 1733-1747,232; с. 527-533,238; с. 723-729]. Сообщалось, что кондиционированная среда печёчно-клеточного рака способна приводить в действие HSC, пролиферацию и миграцию клеток [189; с. 280-286]. Острые и хронические поражения печени сопровождаются заметным повышением активности провоспалительных и профиброгенных медиаторов и их рецепторов [99; с. 2150-2162].

Сложный процесс миграции клеток требует точного регулирования и объединения многочисленных сигнальных путей. В течение всего процесса, ЕСМ служит в качестве молекулярного каркаса для адгезии клеток и миграции. С другой стороны, интегрины клеточно-поверхностных белков и ЕСМ также функционально взаимосвязаны, формируя сложные сигнальные пути.

Несмотря на то, что острое поражение активирует механический путь фиброгенеза [192; с. 184-194], продолжительные сигналы, связанные с хроническим заболеванием печени, вызванным инфекцией, коинфекцией [41; с. 806-811], лекарствами, метаболическими нарушениями, или иммунной атакой, требуются для образования значительного фиброза.

Установлено, что любой тип поражения печени связан с ангиогенезом, синусоидальным ремоделированием, и ростом звездчатых клеток [5; с. 4-8,130; с. 817-825]. Таким образом, медиаторы, известные в связи с ангиогенезом, также важны при понимании фиброза печени. Они включают в себя фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и их распознаваемые рецепторы. Кроме того, вазоактивные медиаторы, такие как окись азота и окись углерода, также задействованы в данном механизме.

У заядлых курильщиков, страдающих от гепатита С, повышенные концентрации VEGF могут служить существенным фактором, способствующим усиленному прогрессированию фиброза [70; с. 797-801].

Проблемы с печенью входят в число большинства причин смерти из-за алкоголизма во многих странах. С другой стороны, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) является основным расстройством, действующим на печень в Западном мире, и развитием цирроза и печёночно-клеточного рака в значительном ряде случаев [6; с. 107-112,18; с. 33-40,36; с. 231-244]. Было установлено, что примерно у 20-30% пациентов, страдающих от хронического гепатита С, цирроз развивается почти через 20 лет. Вирус, вызывающий болезнь (ВГС), обладает некоторыми определенными белками, включая ядро и NS5A, которые вызывают нарушение липоидного обмена или изменяют сигнальную трансдукцию инфицированных гепатоцитов, что приводит к выработке реактивных кислородсодержащих радикалов и профиброгенных медиаторов, в частности, TGF-бета1 [118; с. 1049-1055, 141; с. 47-58]. Было изучено воздействие антивирусных режимов с использованием Телапревира на улучшение состояния печени у пациентов,

зараженных ВГС [118; с. 1049-1055, 141; с. 47-58]. В данное ретроспективное исследование, было включено 1208 пациентов, получавших лечение посредством режима с использованием Телапревира. Основанием для группирования пациентов служили их исходные показатели Метавира (F0-F1, F2 и F3-F4).

Результаты, полученные из испытаний неинвазивных биомаркёров, Fibrotest, АСТ, FIB-4 и Шкалы Forns' Score, потом наблюдались до и после лечения ВГС [7; с. 85-88,103; с. 1392-1401]. Был сделан вывод о том, что начало лечебного подхода с использованием Телапревира привело к значительным улучшениям состояния печени, что установлено четырьмя исследованиями биомаркёров [80; с. 76-79,131; с. 62-79, 142; с. 280-288].

Фиброз печени также возникает при других заболеваниях печени, включая аутоиммунные и холестатические [16; с. 42-48, 40; с. 76-87,166; с. 681-693]. Известно, что механизм патогенеза первичного биллиарного цирроза печени и холестатического заболевания печени отличается от других хронических заболеваний печени. Портальные фибробласты, расположенные в жёлчном протоке соединительной ткани, так или иначе, отличаются от звёздчатых клеток печени относительно соответствующей реакции на профиброгенные или митогенные стимулы и экспрессию маркёрных белков.

С другой стороны, многие заболевания печени, возникающие в результате различных причин у детей и молодых пациентов, могут осложняться развитием фиброза печени и прогрессированием цирроза [27; с. 259-268,135; с. 141-151]. В случае с заболеванием печени у детей, фиброз печени также имеет различные гистопатологические особенности, а лечение зависит от стадии фиброза печени [21; с. 249-253,147; с. 161-165].

В дополнение к изменению многих функций печени, портальная гипертензия входит в число наиболее существенных последствий фиброза печени. Такое аномальное условие возникает в результате повышенного внутрипеченочного сопротивления и повышенного печеночного и портального артериального кровотока. Различные изменения в фиброзной и

ангиоархитектонической тканях печени вызывают повышенное внутрипеченочное сопротивление [168; с. 283-289,197; с. 912-921,199; с. 831-838]. С другой стороны, постепенное разрушение одного из механизмов детоксикации печени наряду с токсичными веществами со стороны висцеральной циркуляции и конечными продуктами бактериальных функций, приводят к системному провоспалительному состоянию с последующим ускорением прогрессирования болезни.

Несмотря на свой инвазивный характер, биопсия печени является самым распространенным и строго рекомендуемым «эталонным стандартом» для диагностики и определения стадии фиброза печени. При этом, прогрессивное развитие новых методов и потребность в неинвазивных методах для точной оценки фиброза имело цель использовать две альтернативных стратегии для биопсии, т.е., «биологический» или «физический» подходы[8; с. 18-21,235; с. 308-329]. Биохимические маркёры фиброза в сыворотке крови могут испытываться и сравниваться с результатами биопсии. С другой стороны, транзиторной эластометрии (ТЭ, FibroScan[®]) является новым физическим методом, который неинвазивно способен оценивать и представлять состояние фиброза печени [23; с. 132-135,229; с. 292-302].

ТЭ представляет собой быструю неинвазивную методику, которая может легко выполняться у постели больного, в результате выдавая мгновенные результаты с высокой разумной воспроизводимостью. Этот новый неинвазивный метод был разработан для оценки фиброза печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени [165; с. 226-230,231]. При этом, его достоверность может быть значительно увеличена, при сочетании с другими неинвазивными средствами, включая маркёры сыворотки крови. Данная методика в значительной степени снизила потребность в инвазивной биопсии печени в современных диагностических стратегиях. Выяснилось, что ТЭ является надежным методом для раннего выявления цирроза, который также имеет прогностическое значение. Он также является быстрым

методом, который благосклонно принимается как специалистами, так и пациентами [165; с. 226-230, 235 с. 308-329].

Обзор, выполненный в 2011 г., рассматривал преимущества, а также недостатки и биологического и физического неинвазивного метода, по сравнению с биопсией печени для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени [51; с. 291-303]. В течение пятилетнего исследовательского проекта, 1457 пациентов с хроническим гепатитом С, плотностью печени и фиброзом, оценивались с помощью неинвазивных методов, включая Fibrotest, Индекс соотношения аспартат-аминотрансферазы (АСТ) к количеству тромбоцитов, (FIB-4) и сравнивались с образцами биопсии печени. Сообщалось о том, что 77 пациентов умерло, а 16 пациентов перенесли пересадку печени в течение 5 лет. Также было установлено, что 91,7% выжило. Был сделан вывод, что неинвазивные испытания фиброза печени - Fibrotest, могут прогнозировать 5-и летний срок выживаемости пациентов с хроническим гепатитом С. Данные средства могут помочь терапевтам в определении диагноза на ранних стадиях и рассмотрении конкретного лечения, такого как пересадка печени [9; с. 74-78, 222; с. 93-98].

Неинвазивные методы исследования фиброза также использовались в случае с пациентами с гепатитом С другими группами исследователей [11; с. 99-101, 94; с. 530-534]. Точность Индекса соотношения аспартат-аминотрансферазы (АСТ) к количеству тромбоцитов при прогнозировании фиброза изучалась на группе пациентов, зараженных ВГС, и на пациентах, зараженных ВГС/ вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Исследование проводилось для выявления значительного фиброза, тяжелого фиброза, и стадий цирроза у пациентов [137; с. 726-736, 214; с. 1979-1791]. Выяснилось, что для тяжелой формы фиброза, порог 1,0 был на 61% чувствительным и на 64% - удельным, в то время как для цирроза, порог 1,0 был на 76% чувствительным и на 72% - удельным. Был сделан вывод, что АСТ может определять фиброз, связанный с гепатитом С, при умеренной степени точности. В недавнем исследовании также оценивался значительный фиброз

(SF) и цирроз у пациентов с хроническим ВГС [4; с. 110-114,115; с. 240-247]. В данном исследовании от 2014 г., количество тромбоцитов, АЛТ, АСТ, соотношение АСТ к АЛТ, Индекс соотношения АСТ к количеству тромбоцитов (АСТ), Индекс Forns, FIB-4 и Индекс количества тромбоцитов с поправкой на возраст, изучались на основании истории болезни 202 пациентов с ВГС, перенесших биопсию печени. Из исследования был сделан вывод, что значительный фиброз и цирроз могут быть точно упреждены, с использованием индекса фиброза, который потенциально снижает необходимость в биопсии печени в 76% и в 83% пациентов.

Была изучена достоверность Индекса соотношения АСТ к количеству тромбоцитов и FIB-4, Индекса сывороточных маркёров фиброза (АЛТ, АСТ, и количество тромбоцитов, включая возраст пациента) для определения стадии заболевания печени [104; с. 240-246]. В этом исследовании, было выявлено 2372 случая биопсии печени у пациентов, зараженных ВГС, вместе с данными лабораторных анализов для ввода АСТ и FIB-4. Сообщалось о том, что Индекс FIB-4 был значительным при дифференцировке 5 стадий хронической инфекции ВГС. Таким образом, было заявлено, что он полезен при скрининге пациентов, нуждающихся в биопсии и лечении, для мониторинга пациентов с менее запущенным заболеванием, и для длительных исследований.

Разработка соответствующего плана лечения для пациентов с различными заболеваниями, связанными с печенью, таких как пациенты, зараженные ВГС, и пациенты с хроническим гемодиализом (HD), строго определяется по степени фиброза. Таким образом, оценка фиброза печени в таких случаях, может стать одним из основных важных шагов. В таких случаях, большинство специалистов всегда предпочитают использовать неинвазивные методы для измерения фиброза. В этом отношении, периодические изменения в стандартных лабораторных испытаниях (АСТ, АЛТ, уGT, количество холестерина и тромбоцитов) и косвенных сывороточных маркёрах фиброза: Индекс соотношения АСТ к количеству

тромбоцитов, Индекс FIB-4 и Индекс Forns, были представлены на примере пациентов, зараженных хроническим ВГС с и без антивирусного лечения [164; с. 856-861]. На основании исследования был сделан вывод, что простые показатели, включая АСТ и FIB-4 были полезны при мониторинге показателей фиброза печени после антивирусного лечения и могут использоваться в качестве неинвазивных методов для определения стадии прогрессирования фиброза печени.

В систематическом обзоре, выполненном Шахином (Shaheen) и Майерсом (Myers) [196; с.159-164], были исследованы показатели АСТ у пациентов, зараженных вирусом гепатита С (ВГС). На основании случайного мета-анализа был сделан вывод, что точность АСТ не подвергается влиянию распространения запущенного фиброза, или исследования и качества биопсии. С другой стороны, в случаях с циррозом, точность была выше в исследованиях, включая пациентов, зараженных ВГС и ВИЧ/ВГС.

В недавнем научном труде был выполнен систематический обзор практических показателей АСТ и Индекса 4 фиброза (FIB-4) у взрослых пациентов, зараженных вирусом гепатита В (ВГВ), диагностическая точность АСТ и FIB-4 для значительного фиброза, запущенного фиброза и цирроза [228; с. 1726-1731]. Он включал в себя 16 статей только о АСТ, 21 статью о АСТ и FIB-4, и две статьи о FIB-4 по выявлению различных уровней фиброза печени. Результаты мета-анализа показали, что АСТ и FIB-4 способны определять фиброз, связанный с гепатитом В при умеренной чувствительности и точности.

Периодичность, амплитуда, активность болезни и сопутствующие факторы повышения АЛТ и/или АСТ оценивались на примере 47 пациентов-азиатов с ХГВ [158; с. 806-816]. Согласно результатам исследования, внезапное обострение АЛТ не было связано с исходным уровнем АЛТ, стадией фиброза, степенью воспаления, нагрузкой ДНК вируса гепатита В (ВГВ), состоянием е антигена ВГВ, генотипом ВГВ, преядерного ВГВ и мутациями основного ядерного промотора. Это была попытка использовать

неинвазивные методы для диагностики и отслеживания развития фиброза печени.

Многие недостатки существенных ограничений биопсии печени были частично преодолены с использованием неинвазивных биомаркёров для предотвращения фиброгенеза у пациентов, зараженных вирусом гепатита В [230; с. 411-421]. Систематический обзор был основан на оценке эффективности и точности данных биомаркёров для прогнозирования фиброза, связанного с ВГВ. Сообщалось, что неоднородность FIB-4 и Fibrotest не была статистически значимой. Неоднородность АСТ для определения значительного фиброза была подвержена влиянию среднего возрастного показателя, а для цирроза - подвержена влиянию этиологии. Вследствие этого, был сделан вывод, что Fibrotest имел превосходную диагностическую точность для определения значительного фиброза, связанного с ВГВ и циррозом.

При допущении, что биопсия печени является не только инвазивным и затратным методом, но и несовершенным золотым стандартом, относительная точность двух широко используемых неинвазивных методик, Fibrotest[®], измерение плотности печени (LSM) с использованием FibroScan[®], оценивалась и сравнивалась с биопсией [156; с. 564-565,171; с. 839-840]. Исследование выполнялось для 1289 пациентов с ХГС и 604 клинически здоровых добровольцев контрольной группы. Стадия фиброза изучалась при помощи трех методик, а в качестве контрольного испытания было выполнено измерение АЛТ. Исходя из результатов, полученных из их анализа, была подтверждена точность Fibrotest и FibroScan[®] для диагностики запущенного фиброза и цирроза у пациентов с хроническим гепатитом С.

Многие показатели FibroScan[®], вызвали необходимость изменения для пациентов с избыточным весом.

Сообщалось, что датчик XL probe способен облегчить измерение плотности печени (LSM) посредством транзторной эластография (ТЭ) у тучных пациентов [156; с. 564-565]. Были исследованы: уровень

распространения, факторы риска и причины несоответствия факторов между фиброзом, оцениваемым биопсией, и датчиком XL probe FibroScan® для 102 пациентов (ИМТ) ≥ 28 кг/м²) с хроническим заболеванием печени. Их результаты показали, что несоответствие было в 4- – 5-раз чаще у очень тучных пациентов (ИМТ ≥ 40 кг/м²: 32% против 8%), а плотность печени – выше среднего значения 7,0 кПа (20% против 4%; оба $p < 0,0005$).

Использование ТЭ для определения стадии фиброза печени было установлено в мета-анализе. Методика применялась для диагностики фиброза печени с учетом различных факторов, и для анализа факторов, влияющих на диагностическую точность [31; с.356, 71; с. 234; с. 131-242].

Сообщалось, что возраст, индекс массы тела и качество биопсии не оказывали сильного влияния на область в пределах рабочей характеристически кривой, AUROC [165; с. 226-230]. Сообщалось о превосходной диагностической точности ТЭ для диагностики цирроза и отслеживания фиброза, и о том, что показатели ТЭ не зависели от исходного заболевания печени [26; с. 323-231, 60].

Диагностическая точность транзторной эластография для диагностики и определения стадии фиброза печени сравнивалась с биопсией печени у пациентов с алкогольным заболеванием печени [165; с. 226-230]. Для предоставления данных для анализов, было рассмотрено 834 исследования. В заключительных комментариях сообщалось, что общая чувствительность и специфичность транзторной эластография (7 исследований при 330 участниках) составляла 0,95 и 0,71 при LR+ 3,3 и LR-0,07. Данные результаты показывают, что транзторной эластография рассматривается в качестве полезной методики для прогнозирования и отображения наличия цирроза, и способна открывать возможности, во избежание инвазивной биопсии.

При этом, при увеличивающейся распространенности неалкогольной жировой болезни печени и важности вирусного гепатита, также требуется надежный неинвазивный метод для скрининга поражения печени.

Рассматриваемые преимущества и сложности контролируемой вибрации транзиторной эластография были ориентированы на внедрение структуры для толкования ее результатов [207; с. 1364-1370]. Согласно полученным результатам, транзиторной эластография может служить надежным методом для отображения фиброза и его развития с примерной точностью 60-70%.

Ряд других неинвазивных методик также был внедрен в течение последних десятилетий, а их эффективность и показатели изучались и сравнивались друг с другом и с биопсией печени [17; с. 33-40]. В недавнем исследовании сравнивались диагностические показатели FibroScan[®] и показатели ультразвуковой эластографии сдвиговой волны (SSI) для диагностики фиброза печени при хроническом заболевании печени [50; с. 550-557,237; с. 245-252]. В указанном исследовании, плотность печени 349 последовательных пациентов с хроническими заболеваниями печени и с биопсией печени, оценивалась при помощи ультразвуковой эластографии сдвиговой волны (SSI), акустической импульсно-волновой эластографии (ARFI), и сравнивалась с FibroScan[®] в течение двух недель при биопсии печени. Их результаты показали, что SSI, FibroScan[®], и ARFI в значительной степени связаны с гистологическими показателями фиброза. Выяснилось, что у SSI была более высокая точность, в отличие от FibroScan[®], для диагностики тяжелого фиброза, и более высокая точность, в отличие от ARFI, для диагностики значительного фиброза. Тем не менее, не наблюдалось никаких существенных различий в диагностике легкого фиброза и цирроза. Был сделан вывод, что SSI является эффективным методом оценки фиброза печени при хронических заболеваниях печени, по сравнению с FibroScan[®] и ARFI [15; с. 82-93, 50; с. 550-557].

Точность FibroScan[®] также сравнивалась со Шкалой Королевского Колледжа с использованием гистологии печени в качестве эталонного стандарта [64;с. 546-554]. В данном исследовании Лондонского Королевского Колледжа и больницы Royal Free Hospital, фиброз печени рассчитывался для 187 пациентов, перенесших биопсию, и у которых была диагностирована

моноинфекция вируса хронического гепатита С (СНС) (РНК-положительный ВГС путем ПЦР с обратной транскрипцией), с использованием метода Ицхака. Сообщалось о том, что неинвазивные маркёры, в особенности, FibroScan[®], являлись эффективными тестами для прогнозирования цирроза при хроническом гепатите С [64; с. 546-554].

Стоит напомнить, что Шкала Королевского Колледжа (KS) представляет собой простой неинвазивный тест, который внедрен и широко используется для прогнозирования распространенности значительного фиброза или цирроза у постели больного, или в поликлинике. Точность транзиторной эластография (ТЭ) для диагностирования фиброза печени у пациентов, страдающих от хронического гепатита С (СНС), изучалась в группе последовательных пациентов с Генотипом 1 (G1) ХГС [143]. Пациенты оценивались посредством клинических, ультразвуковых и гистологических (Шкала Шойера) параметров. Выяснилось, что пациенты с Генотипом 1 ХГС, с наличием умеренного-тяжелого стеатоза, выявленного при помощи гистологии или ультразвука, всегда должны приниматься во внимание, во избежание завышенной оценки фиброза печени после оценки ТЭ.

Производитель рекомендует соблюдать все следующие действительные критерии для учета измерения плотности печени (ИПП): 1) ≥ 10 успешных измерений, 2) показатель успешности измерений $\geq 60\%$, и 3) межквартильный размах (MP)/Срединное (Ср.) значение $< 0,30$ [52; с. 828-835]. Тем не менее, важность соблюдения данных критериев валидности никогда не была показана в «реальных условиях» в клинической практике, поскольку никакое исследование (ретроспективное или проспективное) на сегодняшний день не указывает на улучшение диагностической точности благодаря соблюдению всех трех критериев [140; с. 1038,155; с. 1471-1480]. Более того, с момента внедрения ТЭ в 2005 г., наблюдалась нехватка опубликованных данных повседневной клинической практики.

Раннее обнаружение цирроза печени может предотвратить печеночную недостаточность и позволит клиническому врачу выявить причину и снизить ее развитие. Для обнаружения цирроза на ранних стадиях путем неинвазивного метода, сообщалось об использовании транзиентной эластографии (ТЭ) для обнаружения цирроза и варикозного расширения вен пищевода (ОВ) при хроническом гепатите С (СНС) [42; с. 4-6, 53; с. 59-62]. Точность СЕ сравнивалась с другими неинвазивными методами, включая соотношение АСТ/АЛТ (AAR), АСТ, протромбиновый индекс (PI), количество тромбоцитов (PC) и Fibrotest™ (FT). Золотой стандарт, биопсия печени (LB), использовались в качестве эталона для 298 последовательных пациентов с ХГС. Согласно отчету исследования, ТЭ имела лучшую диагностическую точность для обнаружения цирроза (AUROCs: TE 0,96 против FT 0,82, Lok и APRT 0,80, PC 0,79, PI 0,73, AAR 0,61. С другой стороны, процентное соотношение сохраненной биопсии печени составило: ТЭ (граничное значение: 12,5 кПа) 90%, PC 82%, FT 79%, PI 77%, AAR 76%, АСТ 70%, и Lok 45%, соответственно.

Стеатоз, самое распространенное последствие фиброза, также должен внимательно контролироваться и оцениваться. Контролируемый параметр затухания (CAP), оцениваемый при транзиентной эластографии (FibroScan®), является современным методом неинвазивной оценки стеатоза. Поскольку практичность метода в клинической практике неизвестна, перспективное исследование изучало детерминанты недостатка CAP и взаимосвязь между CAP и клиническими или биологическими параметрами. Исследование выполнялось в большой группе последовательных взрослых пациентов с предполагаемым хроническим заболеванием печени [68; с. 1026-1031,101]. В данных исследовательских работах, возможное влияние некоторых вариантов, включая возраст, пол, индекс массы тела, обхват талии, повышенное кровяное давление, диабет, метаболический синдром и употребление алкоголя, измерение плотности печени анализировалось на предмет влияния на значение CAP. Результаты многофакторного анализа

показали, что факторами, независимо связанными с измерением недостатка CAP, являлись: женский род, ИМТ и метаболический синдром. При этом, тот же тип анализ показал, что факторами, значительно связанными с повышенным CAP, являлись: ИМТ (25-30) кг/м², ИМТ >30 кг/м², метаболический синдром, алкоголь >14 употребление/неделю и плотность печени > 6 кПа. Был сделан вывод, что CAP способен обеспечить мгновенную оценку стеатоза одновременно с измерением плотности печени. Предполагалось, что сильная связь CAP с метаболическим синдромом и употреблением алкоголя может представлять интерес для последующего наблюдения неалкогольной жировой болезни печени или пациентов с алкогольной зависимостью [39; с. 910-912].

Известный факт, что самым распространенным результатом поражения печени является фиброгенез печени – критический фактор, приводящий к дисфункции печени, и который может быть важен при патогенезе портальной гипертензии.

Новый метод эластографии - Ультразвуковая эластография сдвиговой волны (SSI), использовался для оценки фиброза печени у 113 пациентов с инфекцией ВГС и сравнивался с методикой FibroScan[®] [37; с. 1361-1373]. Согласно результатам, SSI представляется в качестве быстрого, простого и надежного метода неинвазивной оценки фиброза печени [10; с. 31-38].

В обзоре от 2012 г., сообщалось о недавних полученных данных о неинвазивных альтернативных вариантах диагностики фиброза и цирроза у пациентов, зараженных ВИЧ и ВГС [87; с. 405]. Путем анализа данных, полученных из списка литературы, был подведен общий итог, что сывороточные биомаркёры, а также транзиторная эластография способны точно диагностировать фиброз и цирроз, и являются лучшими средствами при исключении, чем при прогнозировании заболевания печени у пациентов, зараженных ВИЧ/ВГС.

Использование сочетания различных неинвазивных тестов для определения стадии фиброза печени, может улучшить диагностическую

точность. Это было изучено в случае с 116 пациентами, зараженными ВИЧ/ВГС [55; с. 30-39]. В данном исследовании, сравнивалась пригодность транзиентной эластографии (ТЭ), Fibrotest (FT), Индекса соотношения аспартат-аминотрансферазы (АСТ) к количеству тромбоцитов. Выяснилось, что у пациентов зараженных ВИЧ/ВГС, ТЭ и FT имели аналогичную диагностическую точность для значительного фиброза, в то время как у ТЭ была лучшая точность для цирроза.

В похожем исследовании, эффективность новой методики FibroScan® сравнивалась с измерением показателей сыворотки крови в качестве альтернативного варианта биопсии печени для пациентов, зараженных ВИЧ/вирусом гепатита С (ВГС) [188; с. 880-885]. Согласно полученным результатам, транзиентная эластография может точно определять фиброз печени, в сравнении с другими простыми неинвазивными показателями у пациентов зараженных ВИЧ/ВГС. Таким образом, предполагалось, что ТЭ может являться быстрым, точным и надежным средством управления выбором метода лечения в клинической практике.

Патофизиологические характеристики цирроза включают в себя прогрессирующее поражение печени и фиброз, которые приводят к портальной гипертензии и декомпенсации, включая асцит, спонтанный бактериальный перитонит, печёночную энцефалопатию, кровотечение из варикозно расширенных вен, гепаторенальный синдром и печёночно-клеточный рак. В данном обзоре рассматривается практическое лечение пациентов с циррозом, с уделением внимания последним разработкам. Представленные результаты основаны на результатах клинических испытаний, при их наличии, и на текущей клинической практике, когда контролируемые клинические испытания не проводились.

Основные причины цирроза включают в себя: вирус хронического гепатита В (ВГВ) и инфекцию вируса гепатита С (ВГС), алкоголизм, и неалкогольный стеатогепатит. Инфекция ВГС и неалкогольный стеатогепатит являются причинами, несущими основную ответственность за

растущее бремя цирроза в области здравоохранения. Из-за увеличивающейся распространенности неалкогольной жировой болезни печени, цирроз, связанный с неалкогольным стеатогепатитом, прогнозируется для преодоления цирроза, связанного с ВГС, в качестве наиболее распространенного показателя для ортотопической пересадки печени в Соединенных Штатах. Хронические повреждения печени являются синергическими; непривычно наблюдать пациентов с циррозом, вызванным сочетанием хронического вирусного гепатита, ожирения и алкоголизма [89; с. 767-777].

Диагноз компенсированного цирроза печени связан с риском смерти, который в 4,7 раз выше риска у общего населения, а декомпенсированный цирроз связан с риском, который в 9,7 раз выше [79; с. 79-84]. Средняя продолжительность жизни у пациента с компенсированным циррозом составляет от 10 до 13 лет, а средняя продолжительность жизни может быть ниже на 2 года при наличии декомпенсации [65; с. 217-231]. Из числа пациентов с алкогольным циррозом печени, 65% пациентов, воздерживающихся от употребления алкоголя, остаются в живых через 3 года, по сравнению с 0% пациентов, продолжающих употреблять алкоголь [221; с. 463-471].

Экономическое бремя цирроза печени в Соединенных Штатах является существенным, при годовых прямых затратах, превышающих 2 млрд. Долларов США, и косвенных затратах, превышающих 10 млрд. Долларов США [72; с. 153-160]. Годовые затраты увеличиваются при декомпенсации, включая затраты в 2 400 Долларов США на лечение асцита, чувствительного к диуретикам, 24 800 Долларов США на лечение асцита, устойчивого к диуретикам, 25 600 Долларов США на лечение кровотечения из варикозно расширенных вен, 16 400 Долларов США на лечение печёночной энцефалопатии, и 44 200 Долларов США на лечение печёночно-клеточного рака.

У пациентов с компенсированным циррозом, 10-летняя вероятность возникновения асцита, печёночной энцефалопатии, и желудочно-кишечного кровотечения составляет 47%, 28%, и 25%, соответственно [93; с. 434-444]. Это угрожающие показатели; 15% пациентов с полученным диагнозом – асцит, умирают в течение 1 года, а 44% - в течение 5 лет. Расширение вен пищевода развивается у более, чем одной трети пациентов с циррозом печени в течение 3 лет после диагноза [169; с. 281-290].

Ежегодная заболеваемость печёчно-клеточным раком составляет 5%. Медиана выживаемости среди пациентов с ограниченным печёчно-клеточным раком составляет приблизительно 2 года, а медиана выживаемости среди пациентов с распространенным печёчно-клеточным раком - приблизительно 6 месяцев [30; с. 1418-1424].

§1.2. Предикторы исходов и подходы к терапии циррозов печени

Исследования артериального давления у пациентов с циррозом и асцитом показали, что среднее артериальное давление 82 мм рт. ст. или меньше, было единственной переменной, которая больше всего была связана с пониженной вероятностью выживания [139; с. 482-487]. Вероятность выживания среди пациентов со средним артериальным давлением 82 мм рт. ст. или меньше, составляла 20% через 24 месяца и 0% через 48 месяцев, по сравнению с 70% через 24 месяца и 50% через 48 месяцев среди пациентов со средним артериальным давлением больше 82 мм рт. ст. В похожем исследовании, гипотензия с сердечным индексом ниже 1,5 литров в минуту на квадратный метр площади поверхности тела упредила развитие гепаторенального синдрома и снизила вероятность выживания среди пациентов с циррозом и асцитом [120; с. 105-110].

Ввиду данных гемодинамических изменений, следует прекратить прием антигипертензивных веществ у пациентов с декомпенсированным циррозом вместе с асцитом или гипотензией [88; с. 643-653, 121; с. 967-969].

Неселективные бета-адреноблокаторы снижают портальное давление и используются в первичной и вторичной профилактике кровотечения из варикозно расширенных вен [129; с. 1371-1374, 163; с. 441-446].

Тем не менее, различные исследования предупреждают об использовании бета-адреноблокаторов в ситуациях, таких как декомпенсированный цирроз с рефрактерным асцитом [127; с. 1411-1412, 193; с. 971-976], спонтанный бактериальный перитонит [144; с. 1680-1690], и тяжелый алкогольный гепатит [194; с. 794-799]. Данные исследования приводят к “окну гипотезы”, которое предполагает, что бета-адреноблокаторы связаны с высокими показателями выживаемости только в пределах клинического окна [121; с. 967-969].

У пациентов с ранней стадией цирроза без расширения вен бета-адреноблокаторы не предотвращают развитие варикозного расширения вен, а также приводят к побочным действиям [97; с. 2254-2261].

Клиническое окно открывается при развитии варикозного расширения вен пищевода от среднего к сильному с варикозным кровотечением или без такового, а бета-адреноблокаторы показаны для первичной и вторичной профилактики варикозного кровотечения [129; с. 1371-1374, 163; с. 441-446].

В практическом здравоохранении все больше указаний на закрытие клинического окна для бета-адреноблокаторов и на то, что они более не эффективны при развитии рефрактерного асцита, гипотензии, гепаторенального синдрома, спонтанного бактериального перитонита, сепсиса, или тяжелого алкогольного гепатита, вследствие неблагоприятного гемодинамического эффекта при развитии цирроза [88; с. 643-653, 121; с. 967-969, 144; с. 1680-1690, 193; с. 971-976, 194; с. 794-799].

Использование инвазивного измерения градиента венозного давления в печени, в руководстве по использованию бета-адреноблокаторов, может определить клиническую эффективность и предоставить полезную прогностическую информацию [97; с. 2254-2261].

Тем не менее, его обычного использования не требуется при принятии решения по началу терапии с использованием бета-адреноблокаторов, а его клинические показатели ограничиваются при практическом лечении пациентов с циррозом печени [67; с. 743-752].

Исходя из клинического опыта известно, что у пациентов со стабильной гипотензией применение препарата Мидодрин может улучшить висцеральные и системные гемодинамические переменные, функцию почек и экскрецию натрия. Сочетание Октреотида и Мидодрина используется для лечения гепаторенального синдрома 1-го типа [187; с. 180-185].

У пациентов без гепаторенального синдрома, Мидодрин был показан для увеличения объема мочи, экскреции натрия в моче, и стабильного артериального давления, и был связан со снижением общей смертности [174; с. 646-649, 200; с. 95-104]. Остается лишь изучить, может ли одновременное использование бета-адреноблокаторов для профилактики варикозного кровотечения и Мидодрин для улучшения гемодинамических переменных, быть полезным для пациентов.

Несмотря на то, что роль бета-адреноблокаторов у пациентов с конечной стадией цирроза остается противоречивой, существует факт, свидетельствующий о роли кровяного давления при выживаемости пациентов с циррозом печени [88; с. 643-653]. Последние рекомендации по консенсусу Бавено VI относительно портальной гипертензии рекомендуют прекратить прием бета-адреноблокаторов когда систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст., концентрация сывороточного натрия ниже 120 ммоль/л или при развитии острого поражения почек [67; с. 743-752].

По результатам нашего практического опыта прием бета-адреноблокаторов следует прекратить когда систолическое артериальное давление снижается уже до 100 мм рт. ст., поскольку кровяное давление 100/73 мм рт. ст. требуется для получения среднего артериального давления 82 мм рт. ст., которое является неблагоприятным предиктором выживаемости данного контингента пациентов [139; с. 482-487].

Болеутоляющие средства для пациентов с циррозом печени должны тщательно подбираться. Из-за риска острой почечной недостаточности и желудочно-кишечного кровотечения, противопоказан прием нестероидных противовоспалительных средств, за исключением слабодозированного аспирина для пациентов, у которых тяжесть сердечно-сосудистого заболевания превышает серьезность цирроза. Следует с осторожностью использовать применение седативных средств, или избегать их применения, поскольку они могут ускорить или усилить печёночную энцефалопатию. В малых дозах можно рекомендовать к использованию Трамадол. Также, не следует игнорировать препараты для местного применения, такие как лидокаиновые пластыри, которые, как правило, являются безопасными. Ацетаминофен является эффективным и безопасным средством для пациентов с заболеваниями печени, при условии, что они не употребляют алкоголь. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов рекомендует ограничить потребление общей суточной дозы Ацетаминофена до 4 г для всех пациентов. Несмотря на то, что эта дозировка теоретически является безопасной для пациентов с циррозом [233; с. 35-43], многие гепатологи ограничивают прием Ацетаминофена до 2 г в день.

Широкое исследование, включающее пациентов с циррозом, которые были госпитализированы с первичной инфекцией, показало, что риск последующей инфекции вырос среди пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы и пациентов, получающих антибиотики в течение длительного времени в качестве профилактики спонтанного бактериального перитонита [162; с. 753-759]. Следует избегать неизбирательного использования препаратов без соответствующих показаний к применению.

Для пациентов с печёночной энцефалопатией, следует избегать приема Бензодиазепинов. Для пациентов с алкогольным гепатитом или циррозом, у которых развиваются сильно выраженные признаки острого похмельного синдрома, предпочтительно давать Бензодиазепины быстрого действия,

такие как Лоразепам и Оксазепам, для снижения риска гиперседации. Для пациентов с бессонницей, дозировка 25 мг Гидроксизина может служить разумным альтернативным решением, которое было изучено в небольшом рандомизированном исследовании [203; с. 988-995]. В то же время имеются данные о большей эффективности для лечения бессонницы 100 мг Тразодона, чем Гидроксизина.

Прием ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины) может быть безопасно начат и продолжен у пациентов с циррозом. Статины создали благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему при лечении неалкогольной жировой болезни печени [83; с. 71-77]. Согласно крупным клиническим испытаниям продолжительностью 5 - 10 лет, частота возникновения серьезных сердечно-сосудистых заболеваний на 33% ниже среди пациентов, принимающих статины, в отличие от пациентов, принимающих плацебо [63; с. 685-696]. Общий процент острой печеночной недостаточности, вызванной статинами, составляет 0,2% (1 случая на миллион пациентов), принимающих статины, хотя количество пациентов, не принимающих статины из-за обеспокоенности относительно гепатоксичности, колеблется в пределах от 10 до 30% [34; с. 978-980]. Данные, полученные из Сети медикаментозного поражения печени, подтвердили крайне низкую вероятность поражения печени из-за статинов, только в 22 случаях медикаментозного поражения печени, которые связаны с приемом статинов в течение 8-летнего периода [184; с. 244-250]. Повседневный контроль уровня аланин-аминотрансферазы для пациентов, принимающих статины, больше не рекомендуется.

Антагонисты V_2 -рецептора селективного вазопрессина (ваптаны) оценивались для использования при гипонатриемии и асците. Широкое, плацебо-контролируемое исследование, включающее пациентов с циррозом печени и асцитом указало на то, что хотя сатаваптан облегчил гипонатриемию, смертность была выше среди пациентов с рецидивирующим асцитом, которые принимали сатаваптан, в отличие от пациентов,

принимавших плацебо [226; с. 1342-1359]. Благодаря этим данным, а также сообщенным данным о гепатоксичности относительно толваптана [114; с. 147-148,215; с. 740-746], не рекомендуется использовать ваптань для пациентов с циррозом и асцитом.

Повышенное портальное давление наблюдалось у одной трети пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени без цирроза, что было связано с серьезностью ожирения [85; с. 1449-1457].

Потеря веса у таких пациентов может понизить портальное давление. Ожирение, диабет, неалкогольный стеатогепатит и неалкогольная жировая болезнь печени независимо связаны с повышенным риском печёчно-клеточного рака [150; с. 656-665], хотя печёчно-клеточный рак возникает, в первую очередь, у пациентов с циррозом [225; с. 1632-1641].

Неалкогольный стеатогепатит может быстро повториться после ортотопической пересадки печени. Ожирение присутствует в 17 - 43% у пациентов через 1 год после ортотопической пересадки печени [74; с. 285-296], а цирроз, связанный с неалкогольным стеатогепатитом, может повториться уже через 76 недель после трансплантации [152; с. 177-178]. Комбинированная ортотопическая пересадка печени и рукавная резекция желудка могут привести к эффективной потере веса и меньшим посттрансплантационным метаболическим осложнениям, в отличие от отдельной пересадки печени, хотя и требуются долгосрочные исследования [117; с. 1436-1442].

Помимо лечения декомпенсации, основные принципы лечения цирроза ориентированы на обучение, изменение образа жизни, защиту печени от повреждения, и координирование ухода за больными. У печени есть значительный потенциал регенерации, а “повторная компенсация” и изменение цирроза было описано у пациентов с алкогольным циррозом, не употребляющих алкоголь, у пациентов с инфекцией ВГВ, которые проходили противовирусную терапию, и пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, которые подвергались бариатрической хирургии [73; с. 1171-1780].

Исследование, включающее в себя пациентов с декомпенсированным циррозом ВГС, которые получали противовирусные препараты прямого действия показало, что устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения лечения был связан со снижением класса Child–Pugh и показателей шкалы MELD[57; с. 649-659]. Антивирусная терапия у пациентов с циррозом ВГВ может снижать риск гепатоцеллюлярного рака [95; с. 885-893].

Скрининг очень полезен для групп повышенного риска. [136; с. 1034-1040]. Рекомендуется, чтобы пациенты проходили эндоскопию для скрининга варикозного расширения вен и впоследствии, соблюдали установленные рекомендации по эндоскопическому наблюдению [107; с. 221-227]. Эндоскопическое лигирование латексным кольцом предпочтительнее для пациентов с варикозным расширением вен пищевода от среднего до большого. Могут рассматриваться бета-адреноблокаторы, если у пациента не наблюдается рефрактерного асцита, спонтанного бактериального перитонита, тяжелого алкогольного гепатита, или гипотензии. Рекомендуется, чтобы все пациенты с циррозом проходили наблюдение на наличие печёчно-клеточного рака при использовании эхографии органов брюшной полости или компьютерной томографии каждые 6 месяцев [46; с. 1020-1022].

Измерение сыворотки крови уровня альфа-фетопротеина, в сочетании с эхографией органов брюшной полости, может улучшить эффективность наблюдения за печёчно-клеточным раком [56; с. 836-845]. Текущие рекомендации не обеспечивают наблюдение за печёчно-клеточным раком у пациентов без цирроза с инфекцией ВГС, неалкогольной жировой болезнью печени, или неалкогольным стеатогепатитом.

Антибиотикопрофилактика может снизить риск бактериальной инфекции (включая спонтанный бактериальный перитонит), и повысить показатели выживаемости в выбранных сценариях. Среди пациентов с историей болезни - спонтанный бактериальный перитонит, или среди

госпитализированных пациентов с уровнем белков в асцитической жидкости менее 1,5 г белков на децилитр асцитической жидкости, селективная деконтаминация кишечника при помощи Триметоприма и Сульфаметаксозола, или Ципрофлоксацина, увеличивает коэффициент кратковременной выживаемости и снижает риск бактериальной инфекции [161; с. 532-536,185; с. 993-1002]; Норфлоксацин больше не доступен в Соединенных Штатах. Из числа пациентов с острым желудочно-кишечным кровотечением, Цефтриаксон при дозировке 1 г в сутки в течение 7 дней эффективен при профилактике бактериальных инфекций, включая спонтанный бактериальный перитонит [77; с. 1049-1056].

В других случаях, важно избегать антибиотикопрофилактики для снижения риска антибиотикоустойчивой инфекции [162; с. 753-759]. Пациенты с алкоголизмом имеют склонность к переносу рецидива из-за к алкоголю. Мы рекомендуем принимать Баклофен для подавления пристрастия к алкоголю. Рандомизированное исследование, включающее в себя пациентов с алкогольной зависимостью и циррозом показало, что 71% пациентов, принимающих Баклофен, были способны воздержаться от алкоголя, по сравнению с 29% пациентов, принимающих плацебо [25; с. 1915-1922]. Для пациентов с декомпенсированным циррозом может, в конечном итоге, потребоваться ортотопическая пересадка печени. Трансплантации печени показана в том случае, когда показатель MELD составляет 17 или больше.

Пациенты с циррозом зачастую измучены повторной госпитализацией из-за гиперволемии, печёночной энцефалопатии, или желудочно-кишечного кровотечения. Такие случаи повторной госпитализации являются затратными, умеренно предсказуемыми, неоднократно предотвращаемыми, и связаны с риском смерти. Согласно одному исследованию, у 69% пациентов была, как минимум, одна невыборная повторная госпитализация, включая 14%, которые были повторно госпитализированы в течение 1 недели после выписки, и 37%, которые были повторно госпитализированы в течение 1

месяца [223; с. 1970-1979]. Средний показатель составил 3 госпитализации на человеко-год, и 22% повторной госпитализации были потенциально предотвращаемыми. Один пациент был повторно госпитализирован 40 раз.

Координирование ухода за больными становится все в большей степени популярной концепцией по улучшению качества и исхода болезни, в то же время, снижая проценты повторной госпитализации и затрат. Координаторы по уходу за больными содействуют перемещению из стационара в больницу, согласовывают лекарственное лечение, обзванивают пациентов для предупреждения лишних обращений в отделение неотложной помощи, размещают “смарт-весы” в домах для дистанционного контроля массы тела, содействуют взаимодействию с другими специалистами в области медицины, и распределяют направления в учреждения сестринского ухода или хоспис. В недавнем исследовании сравнивалась традиционная система, включающая в себя семейных врачей и регулярную консультацию, с координированной системой- специализированная группа медсестер и гепатологов [153; с. 257-264]. Результаты говорили в пользу координирования ухода за больными: 30-и дневные и 12-и месячные показатели повторной госпитализации были ниже, а также 12-и месячная смертность, и издержки были на 46% ниже при координировании ухода за больными, в отличие от традиционной системы.

Поскольку затраты на медицинский уход продолжают расти, лечение цирроза должно включать в себя предотвращение и минимизацию факторов риска, точное и своевременное установление диагноза, соответствующее дополнительное питание, избегание приема вредных медикаментов и процедур, народное образование, и координирование ухода за больными. Путем изменения нашего мышления от лечения осложнений декомпенсированного цирроза к предотвращению их развития, бремя цирроза постепенно снизится.

§1.3. Коинфекция вируса гепатита С и ВИЧ инфекции

Отличительной особенностью инфекции вируса гепатита С (ВГС), является его склонность к продолжительному хроническому течению. Три четверти всех инфицированных лиц остается хронически инфицированными и подвержены риску тяжелого течения болезни печени (цирроз печени, терминальная стадия заболевания печени и рак печени), у остальных 25% происходит самоизлечение [59; с. 573-575]. В мире насчитывается до 250 млн человек инфицированных ВГС, из которых около половины, предположительно, были инфицированы посредством небезопасной практики здравоохранения в странах третьего мира [190; с. 31-41]. До наступления эры безинтерфероновой терапии ежегодно ВГС уносил до 1 миллиона человеческих жизней, становясь одной из ведущих причин смертности по всему земному шару.

Данных о распространённости вирусного гепатита С в Узбекистане нет, так не проводилось масштабных исследований по изучению распространённости хронических форм заболеваний печени.

Из-за общих путей передачи ВГС и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) коинфекции встречаются примерно у 5 млн человек [2; с. 76-79]. Проявление коинфекции ВИЧ и ВГС отличается от моноинфекции ВГС несколькими аспектами. При коинфекции отмечается более высокая вирусная нагрузка ВГС и меньшая вероятность спонтанного или медикаментозного излечения [167; с. 245-2558], при этом отмечается более быстрое прогрессирование заболевания печени [78; с. 172-173, 102; с. 371-372, 105; с. 271-273].

Приобретенный иммунный ответ, как полагают, играет значительную роль в спонтанной ремиссии ВГС. Спонтанное разрешение ВГС связано с быстрым производством нейтрализующих антител и сильным Т-клеточным ответом. Что касается влияния нейтрализующих антител в разрешении ВГС, данные противоречивы. За последнее десятилетие понимание природы инфицирования и антительной нейтрализации значительно изменилось с

получением клеточной культуры ВГС (НСVсс) и белковой оболочки ретровирусных частиц ВГС (НСVрр) [122; с. 280-284]. Ряд исследований показали, высокие титры нейтрализующих антител индуцированных НCVсс и НCVрр в сыворотках пациентов с хронической формой ВГС [183; с. 6006-6013,191; с. 966-970,209; с. 3773-3776,212; с. 452-463]. Тем не менее, спонтанное разрешение инфекции НCV может происходить без индукции нейтрализующих антител [132; с. 40-45,151; с. 291-296], и по мнению многих авторов, гуморальные антитела играют незначительную роль в разрешении ВГС [29; с. 601-606].

У некоторых пациентов, с разрешившимся ВГС, отмечался более широкий и более устойчивый Т клеточный ответ, содержащий CD4 и CD8 [138; с. 19-23], чем у лиц с хронической формой ВГС. Обнаружение полностью функциональных ВГС-специфических CD4 клеток в течение острой инфекции связано с последующей резолюцией ВГС. Кроме того, временная связь между обнаружением ВГС-специфических CD8 Т-клеток указывает на то, что CD8 клетки также важны в разрешении ВГС. Следовательно, как CD4 и CD8 Т-клеточные ответы необходимы для разрешения ВГС. Важность CD4 клеток в резолюции подчеркивается низким уровнем при ко-инфекцией с ВИЧ, который может быть частично причиной истощения клеток CD4. CD4-клетки распознают цель путем связывания путем связывания с человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA) класса II и CD8 клеток - с HLA класса I.

Генетические ассоциации со спонтанным разрешением ВГС были исследованы на разных этапах человеческого иммунного ответа на ВГС. Кнарр с соавт. нашли генетические ассоциации в трех основных эффекторных механизмах: IFN-опосредованный противовирусный ответ, МхА, 2'5'-олигоденилат синтетаза управляемой рибонуклеазы L (OAS-1) и протеинкиназы R (PKR) [211; с. 497-502]. Schott и др. указывали о взаимосвязи полиморфизмов в TLR-7 и хронического гепатита С [175; с. 5]. Khakoo и др. показали, что слабое ингибирование НК их лигандами-

киллерами (KIR) сказывается на эффективности защиты против хронического гепатита [98; с. 357-364].

Сильная генетическая связь, которая была воспроизведена в нескольких независимых исследованиях связана с полиморфизмом одного нуклеотида (SNP), расположенного в локусе интерлейкина 28В (IL28В; rs12979860) [76; с. 1329,157; с. 225-230,198; с. 4959-4967,202; с. 988-995,216; с. 2407-2418, 236; с. 195-204]. Недавние результаты полногеномного изучения ассоциаций (GWAS) показали генетическое влияние хозяина на резолюцию HCV в нескольких когортах. Авторы повторили известную ассоциацию с rs12979860 и определили новую SNP rs4272729 рядом с геном HLA класса II на хромосоме 6, которая была связана со спонтанным разрешением ВГС на уровне статистической значимости ($p = 10^{-8}$). Кроме того, они проверили роль классических HLA и обнаружили, что HLA-DQ-0301 можно отнести к фактору спонтанного разрешения ВГС на уровне значимости $p = 10^{-5}$. Авторы пришли к выводу, что генетические вариации в SNP IL28В и HLADQ-0301 объясняют 15% спонтанного разрешения гепатита [110; с. 197-203].

Улучшение лечения ВИЧ в течение 1990-х годов привели к значительному улучшению выживаемости при ВИЧ-инфекции. Тем не менее, со снижением смертности от СПИДа, в структуре смертности стали превалировать заболевания, не связанные со СПИД [201; с. 560-567]. Для ВГС/ ВИЧ коинфекцией бремя болезни в значительной степени связано с ВГС [35; с. 527-530,38; с. 54-57,49; с. 121-126,61; с. 1144-1448,123; с. 199-200]. У лиц, инфицированных обоими вирусами отмечается быстрое прогрессирование до фиброза печени [172; с. 541-548], цирроза [154; с. 73-82] и смерти [66; с. 864-870,69; с. 214-215]. Кроме того, уровень лимфоцитов CD4 имел обратную связь с поражением печени [100; с. 235-241,167; с. 245-258]. Кирк с соавт. указывает, что даже после корректировки на вирусную нагрузку ВГС (ВН), хронический ВГВ, пол, раса и употребления алкоголя, коинфекция ВИЧ / ВГС была связана с развитием фиброза печени на столько

значимо, как и у тех, кто не имел ВИЧ, но продолжительность гепатита С у которых, была на 10 лет больше [176; с. 185-190].

Несмотря на то, что с внедрением антиретровирусной терапии (АРТ) заметно снизился риск осложнений в виде заболевания печени или смерти от ВИЧ / ВГС ко-инфекции [45; с. 4238-4247,47; с. 53-62,111; с. 71-98,148; с. 681-693,177; с. 441-446,178; с. 111-115], неблагоприятное воздействие сочетанной ВИЧ-инфекцией и заболевания ВГС полностью не уменьшаются от АРТ [90; с. 639-645,159; с. 909-912]. Таким образом, ко-инфицированным ВИЧ/ВГС также требуется лечение, несмотря на многие трудности (включая декомпенсированную стадию поражения печени, злоупотребление психоактивными веществами, социально-экономическое положение и приверженность) в этой группе пациентов, часто являющимися ПИНами.

Многие Руководства рекомендуют инициирование терапии ВГС до начала АРТ, если число лимфоцитов CD4 составляет > 500 / мкл, на основании того, что терапия ВГС при значениях CD4 < 500 / мкл менее эффективна [92; с. 1017-1021,206; с. 1888-1896]. Использование ингибиторов протеазы, совместно с пегилированными ИФН и рибавирином (pegIFN/RBV) для лечения пациентов с ВИЧ сочетанной с ВГС (генотип 1) был описан в двух малых исследованиях. На клиническом испытании и продемонстрировали высокую вероятность устойчивого вирусологического ответа (УВО) [106; с. 55]. В клинике предлагают проводить тройную терапию ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГС с генотипом 1. У лиц, инфицированных генотипом 2 или 3, стандарт медицинской помощи по-прежнему использование IFN / RBV, который оказывается менее успешным (УВО 62%), чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [217; с. 2505-2513].

Данные о влиянии ВИЧ и гепатита на развитие поражения печени противоречивы. Так в одних исследованиях указывается, что высокая вирусная нагрузка является прогностическим критерием развития фиброза [91; с. 27-32,119; с. 2100-2107], конечной стадии заболевания и смерти [33; с. 213-222, 48; с. 7611,119; с. 2100-2107,18; с. 1213-12141], при этом другие

авторы не отмечали подобного эффекта [32; с. 180-184,62; с. 1115-1119,109; с. 333-337,180; с. 1877-1881,208; с. 27-36,210; с. 93-98]. С генотипом 3 связывают развитие стеатоза, воспаление и смертность [33; с. 213-222,58; с. 8-17, 96; с. 1395-1405,195; с. 1974-1982, 219; с. 650-659].

Заключение. Вирусные гепатиты являются эндемичными заболеваниями в Узбекистане, являясь причиной большого числа заболеваний и экономического бремени ежегодно. Вирусные гепатиты отличаются длительным, хроническим и бессимптомным течением, приводящие к выявлению их на стадии развития осложнений.

Цирроз печени наиболее грозной и наиболее частое осложнение вирусных гепатитов, развивающийся у 20-30% инфицированных. На поздних стадиях цирроза терапевтические тактики значительно ограничены вплоть до пересадки печени, но ранних стадиях, процесс может быть остановлен и в некоторых случаях наблюдается обратные процессы.

Таким образом, на основании выше проведенного анализа литературных источников показано, что в эпидемиологическом и патогенетическом плане формирование цирроза печени у больных с гепатитом С не претерпело особых изменений на современном этапе; несмотря на существующий золотой стандарт диагностики циррозов с помощью биопсии печени, современное развитие медицинской науки и техники диктует необходимость расширения возможностей и подходов к диагностике этой патологии с применением неинвазивных высокоинформативных методов, позволяющих проводить скрининг динамики циррозов на этапах терапии и в прогнозировании их исходов. В этой связи, выбранная тема и проведенное исследование являются актуальными и современными.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ (МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ).

Результаты данной диссертационной работы, направленные на достижение поставленных целей и задач, были получены в рамках выполнения нескольких отдельных исследований.

Дизайны исследований.

Первое исследование: Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различной степенью предцирротического и цирротического поражения печени построено на основании ретроспективного кросс-секционного исследования, с разделением исследуемых на несколько групп (на основании степени поражения печени) и одномоментного (несмотря на продолжительность исследования) определения клинико-лабораторных характеристик пациентов и последующее сравнение с использованием описательной статистики.

Второе исследование: оценка эффективности инструментальных методов исследования фиброза печени – исследование построено на основании ретроспективного когортного сравнительного исследования с разбиением групп пациентов на основании степени поражения печени и проведения параллельного тестирования различными инструментальными методами исследования и методами аналитической статистики.

Третье исследование: роль генетического полиморфизма в клинико-лабораторном проявлении фиброза печени – ретроспективное сравнительное кроссекционное исследование, построенное на определении клинико-лабораторных особенностей среди пациентов, разделенных на группы исследования по генетическому признаку.

Объект и место проведения исследований

Все исследования были проведены на клинико-амбулаторной базе Научно-исследовательского института вирусологии. В исследование

включались пациенты госпитализированные или находящиеся на амбулаторном лечении по поводу поражения печени. Диагноз хронического гепатита устанавливался на основании консультации гепатолога и подтвержденного лабораторными методами исследования. Диагностика различными методами исследования проводилась по направлению гепатолога после консультации.

В исследование были включены пациенты, госпитализированные и или проходившие амбулаторное лечение в период с 2013 по 2017 года.

Общая характеристика и критерии включения и исключения пациентов в исследования

Помимо специфических критериев включения пациентов в исследования были разработаны общие критерии определения характеристик и критерии включения/исключения пациентов в исследования.

Общие характеристики пациентов

Были собраны следующие основные переменные величины: возраст во время биопсии, пол, раса, история болезни, индекс массы тела, данные лабораторных анализов, включая аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), общий билирубин, альбумин, количество тромбоцитов, креатинин, международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновое время, генотип ВГС и РНК ВГС, употребление алкоголя, и анамнез курения.

Критерии включения в исследование были следующими:

- мужчины и женщины в возрасте старше 18 лет,
- ХГС, подтвержденный обнаружением антител к ВГС не менее 2 раз с интервалом не менее 6 месяцев, или РНК ВГС
- цирротическая стадия заболевания, подтвержденная данными биопсии или неинвазивными тестами,
- количество визитов в клинику не менее 2,
- наличие или отсутствие указаний на проведение ПВТ.

Критерии исключения включали в себя:

- острый гепатит С,
- коинфицирование вирусом иммунодефицита человека или вирусом гепатита В (за исключением исследования по изучению роли генетического полиморфизма),
- любые признаки декомпенсации до или в течение одного месяца от индекса биопсии; *признаками декомпенсации, послужившими основанием для исключения, являлись: асцит, кровотечение из варикозно расширенных вен, спонтанный бактериальный перитонит, печёночная энцефалопатия или печёночно-клеточный рак.*
- пациенты также исключались из исследования, если у них не было имеющихся данных о последующем наблюдении после индекса биопсии.
- ко- и суперинфекция другими гепатотропными вирусами.

Данные по последующему наблюдению и результаты

Период последующего наблюдения для каждого пациента определялся в качестве даты индекса биопсии до возникновения первого эпизода клинической декомпенсации, смерти, прекращения последующего наблюдения, или 31 декабря 2017 г., в зависимости от того, что наступит раньше.

Клиническая декомпенсация определялась в виде развития асцита, печёночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен, печёночно-клеточного рака, или смерти, связанной с заболеванием печени. Результаты определялись путем ручного анализа амбулаторных карт, выполненного двумя независимыми экспертами. Первичным результатом было время до первого эпизода клинической декомпенсации после индекса биопсии.

Методы исследования

Клинико-лабораторное и инструментальное обследование

В ходе клинического исследования уточнялись демографические данные, анамнез заболевания и эпидемиологический анамнез (сроки инфицирования, вероятные пути заражения и т.д.). В процессе объективного осмотра проводили антропометрические измерения (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетеле), осмотр по органам и системам.

Определение группы крови по системе АВО и резус-фактору проводили по стандартной методике с использованием цоликлонов.

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе и определяли содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, а также лейкоцитарную формулу.

Референсные значения указанных показателей представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Референтные значения показателей клинического анализа крови

Показатель	Значение	Единицы измерения
Лейкоциты	4,0 – 9,0	10 ⁹ /л
Нейтрофилы	2,0 – 5,8	10 ⁹ /л
Эритроциты	мужчины 4,0 – 5,0 женщины 3,9 – 4,7	10 ¹² /л
Гемоглобин	мужчины 130 – 160 женщины 120 – 140	г/л
Тромбоциты	180 – 320	10 ⁹ /л

Биохимический анализ крови, включавший определение уровней холестерина, общего билирубина, общего белка и альбумина, активности ферментов: аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), проводился фотометрическим и потенциометрическим способами на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с8000 производства фирмы Abbot Laboratories (США). Референсные значения указанных показателей представлены в таблице 2.2.

Показатели коагулограммы (протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген) определяли на полуавтоматическом коагулометре SStart 4 производства фирмы Roche (Швейцария). Референсные значения указанных показателей представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Референтные значения показателей биохимического анализа крови и коагулограммы

Показатель	Значение	Единицы измерения
Холестерин	3,9 – 5,2	ммоль/л
Общий билирубин	3,4 – 20,5	мкмоль/л
Общий белок	66 – 83	г/л
Альбумины	35 – 50	г/л
АсАТ	11 – 40	МЕ/л
АлАТ	11 – 40	МЕ/л
ЩФ	40 – 150	МЕ/л
ГГТП	9 – 64	МЕ/л
Протромбиновый индекс	80 – 120	%
Фибриноген	2 – 4,5	г/л

Скрининг маркеров вирусных гепатитов включал выявление антител к вирусу гепатита С определяли с использованием тест-системы Anti-HCVAb на иммунохимическом анализаторе Architect 2000 SR производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Молекулярно-биологические исследования при ВГС проводили с целью выявления наличия РНК вируса в плазме крови (качественный анализ) и уровня вирусной нагрузки (количественный анализ) методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиСенс HCV-FRT» (качественная детекция) и «АмплиСенс HCV-монитор-FRT» (количественная детекция).

Молекулярно-генетическое исследование (генотипирование) ВГС выполняли с использованием тест-системы «АмплиСенс-50-R HCV-генотип» производства ЦНИИЭ (Россия).

Определение антител к ВИЧ проводили методом ИФА с использованием тест-системы Genscreen Ultra HIV Ag/Ab производства Bio-Rad Laboratories (Франция).

Уровень альфа-фетопротеина определяли электрохемилюминисцентным методом на автоанализаторах фирмы Abbot Laboratories (США). Референсное значение 0 – 8,78 нг/мл.

Инструментальное обследование включает в себя:

- ФГДС, которая проводилась с помощью волоконного эндоскопа GIF Q 10 фирмы Olympus (Япония) с целью выявления ВРВП и определения его степени по К.Л. Raquet [152],

- УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы выполняли перед стартом противовирусной терапии с использованием ультразвукового сканера АЛОКА с секторным датчиком 3,5 МГц, непрямую эластографию печени, которую выполняли на аппарате FibroScan (Франция).

Транзиторная эластография (ТЭ)

Оценку плотности печени (транзиторной эластография) проводили на аппарате Fibroscan® 502 (Echosens, Франция), данный аппарат представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии.

Исследование на аппарате "Фиброскан" осуществляется в положении пациента на спине с максимальным отведением правой руки. Трансдюсер

датчика устанавливается в шестом-восьмом межреберьях по срединно-подмышечной линии в проекции правой доли печени. Точное позиционирование датчика проводится с помощью окна ультразвуковой визуализации. Для исследования выбирается участок печени, свободный от сосудов, диаметром более 5 мм., однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25-65 мм. от поверхности кожи. После правильной установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется результирующая величина эластичности печени. Полученная величина выражается в килопаскалях (кПа). Допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) — не более 1/4 показателя эластичности.

Оценивают уровень фиброза по следующим критериям:

F0 - 5кПа,

F1 – 6,8 кПа,

F2 – 8,5 кПа,

F3 – 10 кПа,

F4 – 18 кПа цирроз класс А,

24 кПа цирроз класс В.

Существенные преимущества современного метода неинвазивной диагностики по сравнению с биопсией печени — простота, информативность на любой стадии фиброза, возможность проследить за динамикой процесса, удобство применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска. Возможность использования данного метода в амбулаторных условиях принципиально важно для определения ранних стадий заболевания с целью своевременного назначения терапии и предотвращения дальнейшего прогрессирования фиброза.

ТЭ выполнялась с использованием либо М-зонда (частота 3,5 Гц), либо XL-зонда (частота 2,5 Гц), на аппарате Fibroscan[®] 502 (Echosens, Франция). Производитель рекомендует, чтобы XL-зонд использовался у пациентов с кожно-капсульным расстоянием >2,5 см (измеряется посредством

ультразвуковой визуализации). Ввиду временных ограничений в больнице по заболеваниям печени, операторам предлагалось использовать XL-зонд у пациентов с измеренным индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ [156;564-570]. С 2013 года в НИИ Вирусологии стали использовать Fibroscan® 502 Touch (Echosens, Франция), в котором имеется встроенный автоматизированный индикатор, рекомендуемый использовать зонд, наиболее пригодный для морфологии пациента. Ультразвуковое изображение с перемещением времени позволяет оператору расположить долю печени, как минимум, на толщину 6 см и без крупных сосудистых/костных структур. Срединное значение успешного получения данных (цель = 10), которое считается характерным для плотности печени, представлено как ИПП. Если значение не было получено после 10 попыток сбора данных, то ИПП документируется как несостоявшееся. ИПП классифицируется как 'действительное' только в случае соблюдения всех трех критериев производителя [52]: 1) успешное получение данных ≥ 10 ; 2) показатель эффективности составляет $\geq 60\%$; и 3) МР/Срединный показатель $< 30\%$. В случае несоблюдения любых трех критериев, ИПП классифицируется как 'недействительное'.

Данные ИПП были ретроспективно получены в нашем отделении от всех трех аппаратов ТЭ, для создания базы данных когортного исследования. Зарегистрированные параметры ИПП включали в себя: идентификационный номер пациента, дату ТЭ, оператора, зонд ТЭ, количество успешного получения данных, показатель эффективности и срединное значение (СЗ) успешного получения данных. Электронные записи гистопатологий рассматривались для выявления пациентов, получавших ультразвуковую биопсию печени в течение 12 месяцев после исследования ТЭ. Для данных случаев, во время исследования ТЭ были получены демографические данные, антропометрические параметры (вес, высота, индекс массы тела), ферменты печени и причины заболевания печени. Для целей статистического анализа, окончательная причина заболевания определялась путем сочетания клинических и гистологических результатов, и была подразделена на

категории: жировая болезнь печени [безалкогольная или алкогольная], вирусный гепатит [гепатит В, С], аутоиммунные заболевания [аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит], посттрансплантационные и прочие заболевания.

Демографические данные и характеристики пациентов были обобщены согласно критериям валидности ИПП (*согласно вышеприведённому определению*). Непрерывные переменные сравнивались с независимыми выборками критериев Стьюдента и критериев Манна-Уитни (в зависимости от конкретного случая), а качественные переменные – с точным критерием Фишера.

Теснота связи между ИПП и измененным показателем по шкале Ishak была проанализирована с использованием коэффициента корреляции Спирмана. Отдельные коэффициенты были получены для измерений, когда были удовлетворены требования каждого из трех критериев валидности ИПП, и для измерений с противоречивыми критериями. Затем коэффициенты сравнивались для проверки, может ли несоответствие критериям валидности ИПП нанести ущерб способности ТЭ упреждать гистологическую серьезность фиброза печени. Далее, измененная шкала Ishak была преобразована в двухбинарные результаты, с указанием наличие значительного фиброза (Шкала Ishak 36) и выраженного фиброза/цирроза (Шкала Ishak 5 или 6). ROC-кривые производились для проверки точности ИПП при прогнозировании значительного и выраженного фиброза. Отдельные ROC-кривые производились для ИПП, которые считались 'действительными' по каждому из критериев валидности, и для ИПП, которые считались "недействительными", сравнения проводились между получившимися площадями под ROC-кривой. Малозначимая величина 8 кПа использовалась для определения наличия значительного фиброза, выше которой дальнейшее исследование считается подходящим [182;1098-1103]. Более того, использование различных пороговых значений ИПП для выявления пациентов со значительным фиброзом и выраженным фиброзом

было изучено вместе с расчетом чувствительности и статистикой специфичности, и также положительным прогностическим значением (ППЗ) и отрицательным прогностическим значением (ОПЗ). Анализ различных пороговых значений ИПП выполнялся исключительно на ИПП, соответствующих критериям валидности.

Бинарная логистическая регрессия использовалась для анализа влияния ряда исследований ТЭ, выполненных относительно вероятности действительных показаний ИПП. До выполнения анализа, значение точки сканирования был преобразован в \log_{10} для того, чтобы модель была основана на форме кривой, которая обычно исследуется при анализе кривой обучения. При этом, все данные использовались в создании статистической модели.

Анализы выполнялись с использованием IBM SPSS 22 и Microsoft Excel, со значениями p менее 0,05, которые являлись показателем значимости.

Определение сывороточного маркера WFA+M2BP

Количественное определение сывороточного маркера WFA+-M2BP проводилось на основании антилектинтельного сендвич ИФА с использованием полностью автоматизированного иммуноанализатора HISCL-2000i (Sysmex, Hyogo, Japan) [124;1065]. Полученные результаты конъюгированного WFA+-M2BP пересчитывались по отношению к контрольным образцам с использованием следующей формулы:

Cut-off index

$$(COI) = \frac{([WFA^+-M2BP]_{sample} - [WFA^+-M2BP]_{NC})}{([WFA^+-M2BP]_{PC} - [WFA^+-M2BP]_{NC})} \quad (2.1)$$

Где,

WFA^+-M2BP_{sample} – показатель исследуемой сыворотки

WFA^+-M2BP_{NC} – показатель отрицательного контроля

WFA^+-M2BP_{PC} – показатель положительного контроля

Положительный контроль использовался в качестве калибровочного раствора, предварительно стандартизированный к значению COI 1.0 [125; с. 642-647]

Биопсия печени

Биопсия печени использовалась в качестве «золотого» стандарта диагностики степени поражения печени. Биопсия печени проводилась у всех пациентов путем чрескожного отбора проб правой доли с помощью иглы 14-го калибра согласно широко используемой технике [220; с. 1152-1159]. Все образцы имели в длину 1,5 см и более. Фиксация образцов проводилась формалином, затем погружались в парафин для последующего микротомирования. Срезы имели толщину 4 мкм и окрашивались гемотоксилином-эозином по Азан-Маллори.

Гистологическое определение стадии фиброза использовалось для оценки точности диагностики значительного и выраженного фиброза. Принимая во внимание разнообразные причины заболевания печени, была определена стадия фиброза печени с использованием измененной версии шкалы Ishak [108; с. 696-699].

Значительный фиброз определялся в виде измененного показателя > 2 по шкале Ishak, а выраженный фиброз – в виде измененного показателя 5 или 6 по шкале Ishak. Длина биопсионного материала и количество выборочных портальных трактов регистрировалось в качестве мер по качеству биопсии. Биопсионный материал, который считался несоответствующим патологами для определения стадии фиброза, исключался из анализа.

Аспирационная пункционная биопсия печени по Менгини проводилась в условиях стационара после выполнения клинического анализа крови с определением уровня тромбоцитов и коагулограммы, с предварительным проведением внутрикожной пробы на новокаин.

При наличии показаний пациентов консультировали смежные специалисты (невролог, эндокринолог, трансплантолог).

Суммарная оценка результатов клинического осмотра и результатов лабораторного обследования позволила определить степень нарушения функции печени по Child – Turcotte – Pugh [79; с. 79-84, 154; с. 73-82].

Статистический анализ

Данные из первичной медицинской документации вносились в индивидуальные регистрационные карты пациентов, разработанные перед началом исследования с использованием лицензионной программы Microsoft Office Excell.

Проведен статистический анализ и визуализация данных используя IBM SPSS Statistics version 22.0 (IBM, Chicago, IL, США). На первом этапе при помощи теста Колмогорова-Смирнова оценивался вид распределения количественных признаков в выборках и дальнейший анализ данных проводился с его учетом.

В случае нормального распределения рассчитывали среднее значение и его стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки значимости различий (p) между группами использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Силу связи (r) оценивали с использованием двухстороннего корреляционного анализа Пирсона.

В случае распределения, отличающегося от нормального, вычисляли медиану и интерквартильные интервалы (Me ; 25/75). Значимость различий (p) между независимыми выборками оценивали с помощью U -теста Манна-Уитни, а между зависимыми – теста Уилкоксона. Для определения силы связи (r) использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена.

Данные представлены как медианно-межквартильный диапазон для непрерывных переменных. Группы сравнивались с использованием χ^2 -критерий для категориальных переменных.

Корреляции между стадиями фиброза и сывороточными значениями WFA + -M2BP проводили с помощью рангового теста Спирмена. Точность

диагностики оценивали с использованием метода Области под кривой криволинейной характеристики (ROC) (AUROC). Значения отсечения были идентифицированы индексом Youden по шкале Каплана-Мейера и оценивали с использованием логарифмических тестов (Kaplan-Meier method).

Многомерный анализ проводили с использованием пропорционального анализа Кокс-модель рисков с поэтапным методом оценки этих рисков (модели пропорциональных интенсивностей Кокса - Cox Proportional Hazards Model).

Были рассчитаны человеко-годы последующего наблюдения для каждого пациента, исходя из даты первичной биопсии до развития первого эпизода клинической декомпенсации, даты смерти, или окончания последующего наблюдения, в зависимости от того, что наступит раньше. Метод Каплана-Мейера использовался для анализа времени до клинической декомпенсации.

Было выполнено несколько анализов чувствительности для усиления действительности полученных данных. Был выполнен анализ, исключая печёчно-клеточный рак и смерть, связанную с печёчно-клеточным раком. Далее, выполнен анализ, исключая одного пациента с исходом болезни в течение 6 месяцев после индекса биопсии. В заключение, мы выполнили анализ, исключая пациентов с Классом В по шкале Чайлда-Пью, или отсутствующими показателями по шкале Чайлда-Пью ввиду отсутствия лабораторных данных.

Значение p для 2-х сторонней критической области менее 0.05 считалось статистически значимым. Для статистических анализов использовалась версия SPSS (IBM).

Все графики построены с помощью программы SPSS 22, числовые значения к графикам представлены в приложении.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ КЛАССА А ПО ЧАЙЛД-ПЬЮ

Всего 1016 пациентов подходили для включения в исследование. Для определения клинико-лабораторных особенностей клинического проявления нами было включено в исследование 120 пациентов, получавших медицинскую помощь в стенах НИИ Вирусологии МЗ РУз с диагнозом цирроз печени класса а по Чайлд-Пью.

На первом этапе исследований нами всем 120 пациентам была проведена транзиторная эластография печени с целью определения наличия и выраженности фибротического поражения.

§3.1. Демографические и клинические показатели исследуемого контингента

Перед проведением основных исследований была проведена оценка демографических и клинических показателей пациентов, включенных в исследование для оценки гомогенности сравниваемых групп и выявления смешивающих факторов, для дальнейшего включения их в статистический анализ.

Демографические и клинические характеристики включенных в исследование пациентов приведены в таблице (таб. 3.1)

Среди всех 120 включенных в исследование пациентов две трети -74 человек составили женщины ($61,7\% \pm 4,4\%$) и одну треть – 46, составили мужчины ($38,3\% \pm 4,4\%$). Средний возраст исследованных составил $56,0 \pm 0,95$ лет, при этом более 60% всех случаев распределяются в возрастной группе старше 55 лет. Наименьший возраст исследуемого составил 27 лет, а старшему 72 года. Наиболее часто встречались возрастные группы 55-59 лет ($20,8\% \pm 3,7\%$), 60-64 года ($21,7\% \pm 3,8\%$) и 65 лет и старше ($20,8\% \pm 3,7\%$). Данное распределение указывает на возможную роль возраста и длительности заболевания в развитии и течении патологии.

Таблица 3.1.

**Демографические и клинические характеристики пациентов с
хроническими гепатитами**

Основные показатели	Количество, среднее значение	% (M±m)	p
Пол			
мужчины	46	38.3±4,4	p>0,05
женщины	74	61,7±4,4	
Возраст, годы (25% и 75% квантили)	56.0±0,95	(50-63)	
Мужчины	53,4±1,71	(44,7-62,0)	p=0,032
Женщины	57,6±1,09	(53,5-64,0)	
Возрастные группы (n=120)			
25-29 лет	3	2,5±1.4	p>0,05
30-34 года	3	2,5±1.4	
35-39 лет	3	2,5±1.4	
40-44 года	10	8,3±2.5	
45-49 лет	8	6,7±2.3	
50-54 года	17	14,2±3.2	
55-59 лет	25	20,8±3.7	
60-64 года	26	21,7±3.8	
65 лет и старше	25	20,8±3.7	

Средний возраст среди женщин отмечался более высокий, нежели среди мужчин. Так, средний возраст женщин составил 57,6±1,09года, тогда как у мужчин 53,4±1,71 лет. Наблюдаемая разница статистически значима (p=0,032). При всей значимости различий, при сравнении квартильных распределений и 95% распределения (рис.3.1) можно отметить следующее: 95% распределение среди женщин более узкое и составляет 55,4-59,8 лет, тогда как среди мужчин этот диапазон шире, составил 49,9-56,8, и почти полностью перекрывает диапазон женщин, что указывает на то, что в данной статистической выборке, показатель возраста не играет значительной роли, а выявленная разница обусловлена малым числом наблюдений. Однако,

полностью данный факт не может быть отброшен как не существенный, в последующих анализах необходимо включать показатель возраста как смешивающий фактор и проводить оценку с учетом влияния возраста.

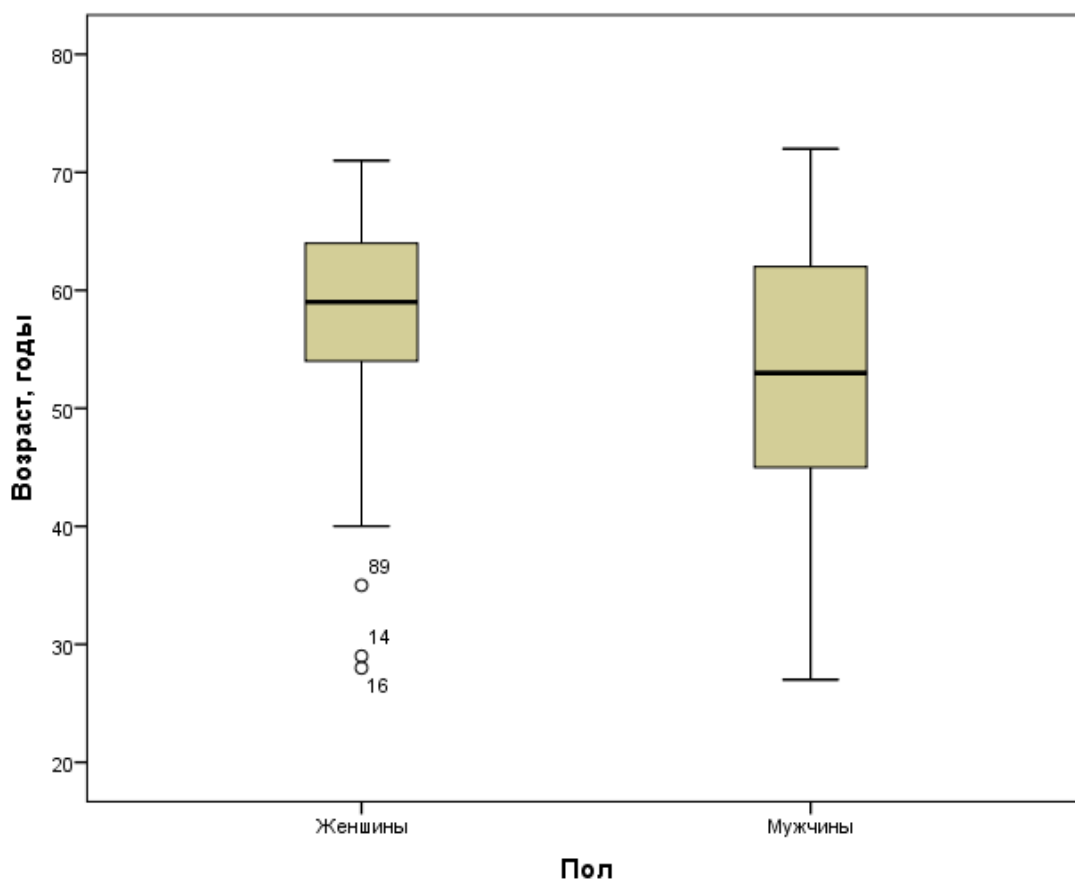


Рис 3.1. Сравнение показателей возраста по полу (25% и 75% квантильное, 95% распределение).

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квантильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Ввиду того, что клиническое проявление заболевания не позволяет с достаточной точностью определить время заражения, выявленное возрастное распределение говорит не о том, что заражение у женщин происходит позже, чем у мужчин, скорее всего данное явление обусловлено более ранним сроком обострения или возникновения причин к выявлению ввиду более частого распространения вредных привычек и образа жизни, оказывающие неблагоприятное воздействие на печень. В пользу данного утверждения говорит наличие нескольких случаев, не попадающих в 95% распределение и

имеющие показатели, значительно отличающиеся от показателя среднего для группы, что может указывать на то, что при наличии более многочисленной выборки, возрастное распределение между полами, возможно, не будет иметь статистических различий.

Согласно критериям отбора пациентов в группу исследования вошли все пациенты с хроническим гепатитом С, установленным и подтвержденным современными методами исследований. Среди всех случаев исследования на генотип (n=51) 1b генотип был выявлен в 40 случаях (78,4±5,8%), 2 генотип в 1 случае (2,0±2,0%) и 3 генотип был выявлен в 10 случаях (19,6±5,6%) (Табл. 3.2). Анализ распределения по полу и по возрастным группам не выявил статистически значимых различий в распределении показателя вирусной нагрузки.

Средний показатель вирусной нагрузки на момент включения в исследование составил $7,9 \times 10^6$ МЕ/мл (Табл. 3.2). Показатель вирусной нагрузки у женщин на один логарифм оказался ниже, чем у мужчин. Однако наблюдаемая разница не имеет статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 3.2

Показатели HCV инфекции

Показатель	Среднее значение ± стандартная ошибка	95% распределение	p
Генотипы (n=51)			
1b (n=40)	78,4±5,8	66,8-90	p>0,05
2 (n=1)	2,0±2,0	0,0-4,0	
3 (n=10)	19,6±5,6	8,4-30,8	
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	$7,9 \times 10^6$	$1,7 \times 10^6 - 1,4 \times 10^7$	
Мужчины	$1,1 \times 10^7$	$2,0 \times 10^6 - 2,0 \times 10^7$	p>0,05
Женщины	$1,3 \times 10^6$	$5,6 \times 10^5 - 2,1 \times 10^6$	

Данные результаты также подтверждаются при изучении графического распределения показателя вирусной нагрузки по полу (Рис. 3,2).

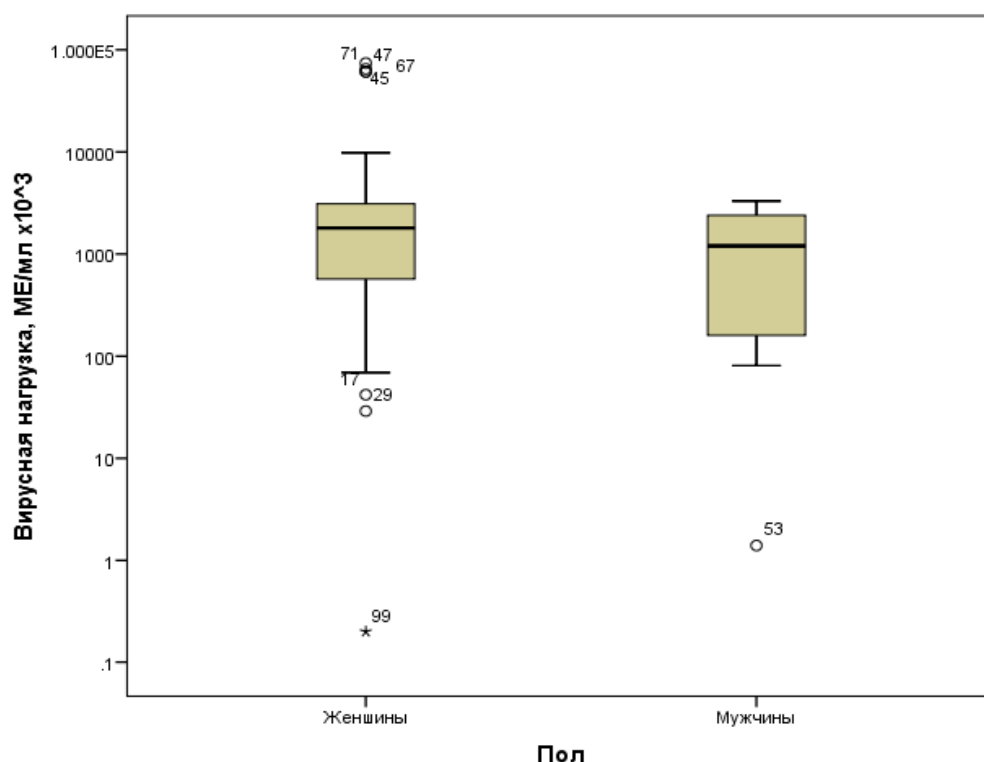


Рис. 3.2. Распределение вирусной нагрузки HCV инфекции среди исследованного контингента (логарифмическая шкала).

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Как видно из графика, как среднее, так и межквартильное и 95% распределения не имеют значительный различий и включают друг друга, что указывает на однородность сравниваемых групп, а наблюдаемые различия могут быть объяснены статистической вариабельностью.

Повозрастное распределение вирусной нагрузки (Рис. 3.3) указывает на незначительные колебания показателя в пределах границ статистической значимости. Отмечаются некоторые значения, не попадающие в область нормального распределения, но данные случаи единичные и не оказывают влияния на результаты анализа.

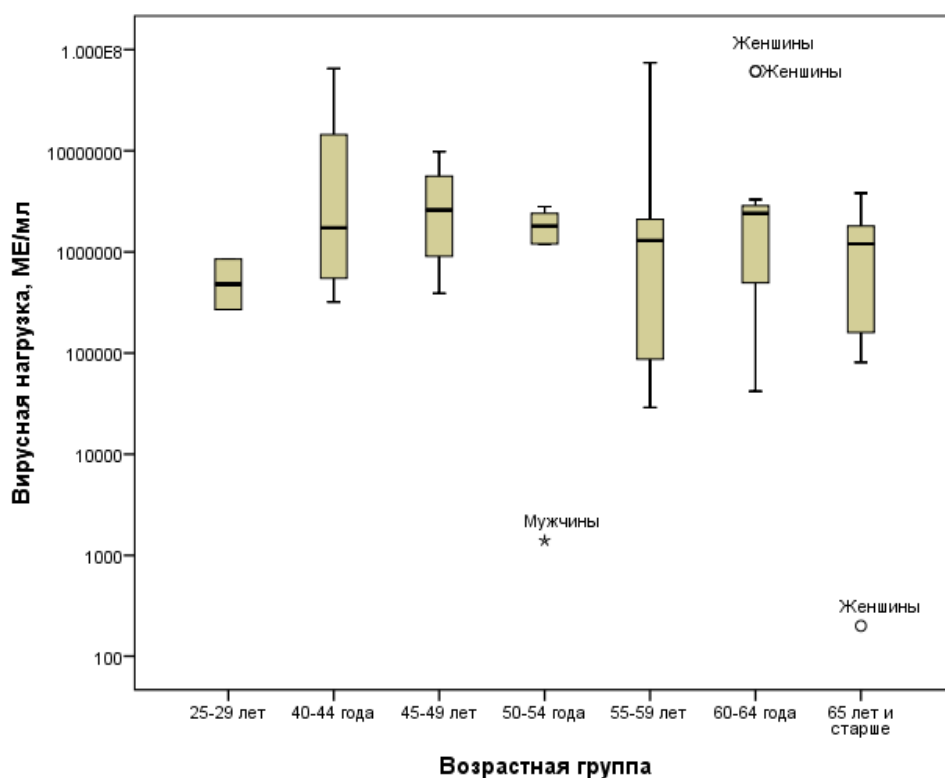


Рис. 3.3. Повозрастное распределение показателя вирусной нагрузки.

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Распределение показателей фиброза, основной фактор распределения пациентов по группам исследования, показал следующее (табл. 3.3): с третьей степенью фиброза (f3) выявлено 36 ($30,0 \pm 4,1\%$) пациентов, с третьей-четвертой степенью фиброза - 25 человек ($20,8 \pm 3,6\%$) и с четвертой степенью фиброза - 59 человек ($49,2 \pm 4,5\%$).

Отмечается некоторая неравномерность распределения по полу. Так, среди женщин отмечается примерно одинаковое распределение форм фиброза, тогда как для мужчин больше половины случаев ($58,7\%$) приходилось на четвертую степень фиброза. Однако необходимо отметить, что установленные различия не имеют статистическую значимость.

При оценке распределения показателя среднего возраста по степеням фиброза печени (Рис. 3.4) было установлено, среди женщин показатель среднего возраста имел примерно одинаковое распределение среди степеней фиброза: f3 – $54,2 \pm 2,2$, f3-4 – $59,0 \pm 2,1$, f4 – $59,6 \pm 1,2$ года, тогда как среди

мужчин отмечается более высокий средний возраст среди тех, у кого был отмечен фиброз третьей степени – $58,1 \pm 3,0$, и относительно более низкий в группах с f3-4 и f4 $52,1 \pm 3,2$ и $52,1 \pm 2,4$ соответственно.

Таблица 3.3.

Характеристика распределения степеней фиброза печени среди пациентов, включенных в исследование.

	Степень фиброза		
	f3	f3-4	f4
Количество	36	25	59
% \pm m	30,0 \pm 4,1	20,8 \pm 3,6	49,2 \pm 4,5
Пол			
Женщины	26	16	32
%	35,1% *	21,6% *	43,2% *
Мужчины	10	9	27
%	21,7% *	19,6% *	58,7% *
Средний возраст	55,3 \pm 1,8	56,5 \pm 1,8	56,2 \pm 1,3

Примечание: * - различия между полами по группам статистически не значимы ($p > 0,05$).

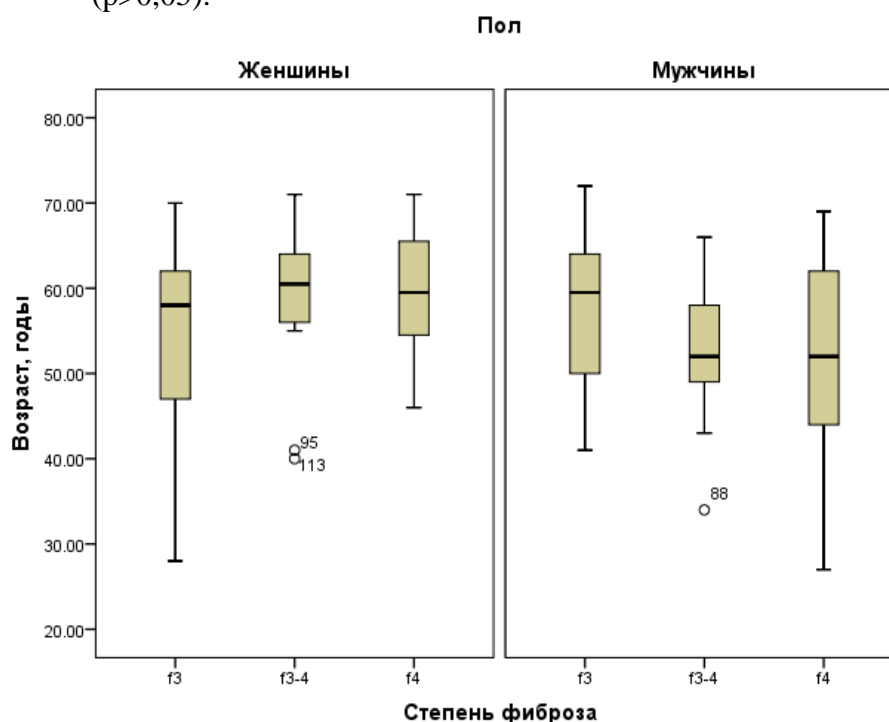


Рис. 3.4. Распределение показателя среднего возраста по степеням фиброза и полу.

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Однако при оценке распределения случаев фиброза по возрастным группам было выявлено, что в некоторых возрастных группах распределение

случаев различных форм фиброза отличались (Рис 3.5) по половому признаку. Так, в возрасте до 40 лет среди женщин отмечался в основном фиброз 3 степени, а в последующем постепенное увеличение показателя, а среди мужчин преимущественно отмечаются фиброз выше степени f3-4 во всех возрастных группах. Данное распределение может указывать на ведущую роль в прогрессировании фибротического поражения печени поведенческого фактора (злоупотребление алкоголем, неправильное питание) у мужчин и времени заболевания у женщин. Однако выявленные различия статистически не значимы ($p>0,05$).

В целом можно отметить, что с возрастом частота встречаемости более высоких степеней фиброза увеличивается, что указывает на влияние продолжительности заболевания на осложнение течения заболеваний печени. Зависимость степени фиброза печени коррелирует с показателем возраста положительно соответственно уравнению $y=2.09+0.01*x$, где x возраст в годах, однако выявленные различия и тенденции не имеют статистическую значимость ($p>0,05$).

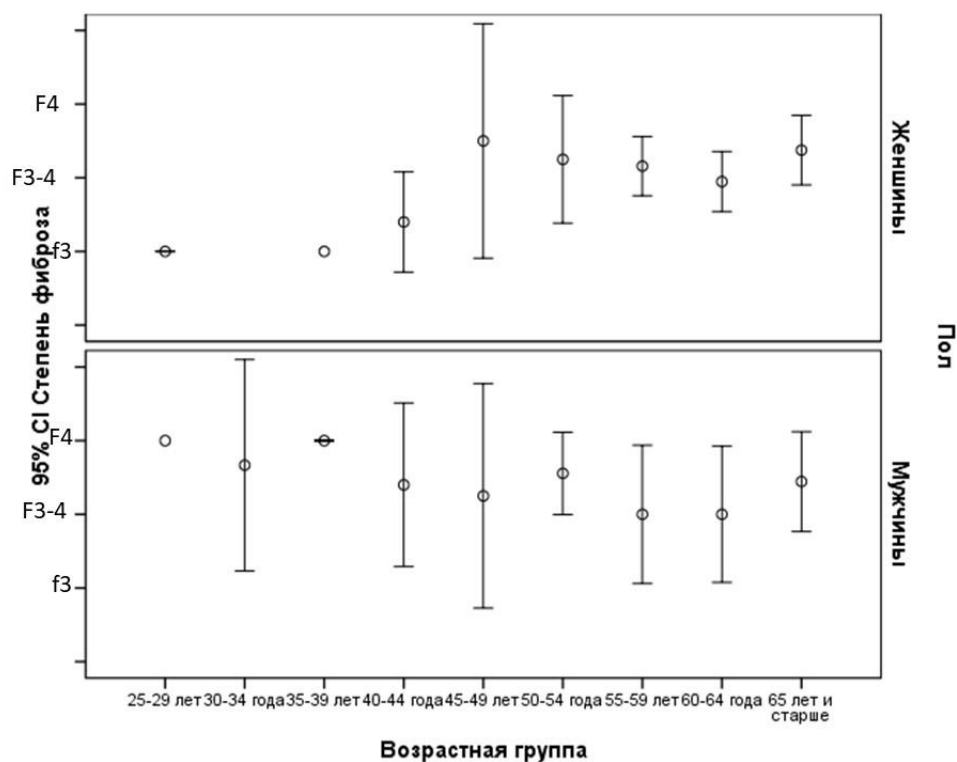


Рис. 3.5. Распределение степеней фиброза по возрастным группам и полу, показатель с указанием 95% Доверительного интервала.

§3.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с различной степенью поражения печени

Среди жалоб пациентов со степенью фиброза f3, наиболее часто отмечали общую слабость ($61.1 \pm 8.2\%$), повышенную утомляемость ($36.1 \pm 8.1\%$), боль в правом подреберье ($25.0 \pm 7.3\%$), вздутие живота ($22.2 \pm 7.0\%$). Жалобы на снижение аппетита и горечь во рту наблюдались, соответственно, у $19.4 \pm 6.7\%$ и $13.9 \pm 5.8\%$ пациентов. Другие симптомы такие как нарушение сна, тошнота и желтушность отмечались менее чем у 10% пациентов. (табл. 3.4). Среди наиболее частых жалоб пациентов с фиброзом f3-4 также наиболее часто отмечались общая слабость ($64 \pm 9.8\%$), повышенная утомляемость ($52 \pm 10.2\%$). Вздутие живота в данной группе встречалось чаще чем в предыдущей ($32.0 \pm 9.5\%$), равно как горечь во рту и снижение аппетита по $24.0 \pm 8.7\%$. Также чаще, почти в два раза, отмечались нарушение сна и запоры, по $16.0 \pm 7.5\%$. Однако, показатель болей в правом подреберье и желтушность в данной группе пациентов встречались значительно реже чем в предыдущей.

Таблица 3.4

Клинические симптомы у больных ВГС ассоциированного цирроза печени (%)

ЖАЛОБЫ	Частота обнаружения (%)			Всего
	f3	f3-4	f-4	
Слабость	61.1±8.2	64,0±9.8	79.7±5.3	70.8±4.2
Повышенная утомляемость	36.1±8.1	52,0±10.2	55.9±6.5	49.2±4.6
Нарушение сна	8.3±4.7	16,0±7.5	20.3±5.3	15.8±3.3
Вздутие живота	22.2±7,0	32,0±9.5 *	16.9±4.9	21.7±3.8
Горечь во рту	13.9±5.8	24,0±8.7 *	10.2±4,0	14.2±3.2
Снижение аппетита	19.4±6.7	24,0±8.7	32.2±6.1	26.7±4.1
Тошнота	8.3±4.7	8,0±5.5	10.2±4,0	9.2±2.6
Боль в правом подреберье	25.0±7.3	4,0±4,0	20.3±5.3	18.3±3.5
Желтушность	5.6±3.9	0	1.7±1.7	2.5±1.4
Похудание	0	4,0±4,0	3.4±2.4	2.5±1.4
Запор	8.3±4.7	16,0±7.5 *	1.7±1.7	6.7±2.3

Примечание: * - различия между группам имеют статистическую значимость ($p < 0,05$).

В группе пациентов с f4 чаще, чем в предыдущих группах встречались слабость ($79.7 \pm 5.3\%$) и повышенная утомляемость ($55.9 \pm 6.5\%$). Такие показатели как нарушение сна ($20.3 \pm 5.3\%$), снижение аппетита ($32.2 \pm 6.1\%$) и тошнота ($10.2 \pm 4.0\%$). Такие показатели как вздутие живота ($16.9 \pm 4.9\%$), горечь во рту ($10.2 \pm 4.0\%$), желтушность ($1.7 \pm 1.7\%$) и запоры (1.7 ± 1.7) были реже, чем в предыдущих группах.

В целом если оценивать тенденцию в частоте различных жалоб со стороны пациентов с различной степенью фиброза печени можно отметить прогрессирующую тенденцию, т.е. увеличение частоты проявления симптомов нарастало по мере увеличения степени фиброза в отношении слабости, повышенной утомляемости, нарушений сна, снижения аппетита (Рис. 3.6). В отношении встречаемости таких жалоб, как вздутие живота, горечь во рту и запор отмечается регрессирующая тенденция между группами f3 и f4, тогда как в группе f3-4 этот показатель выше чем в двух других группах ($p < 0,05$).

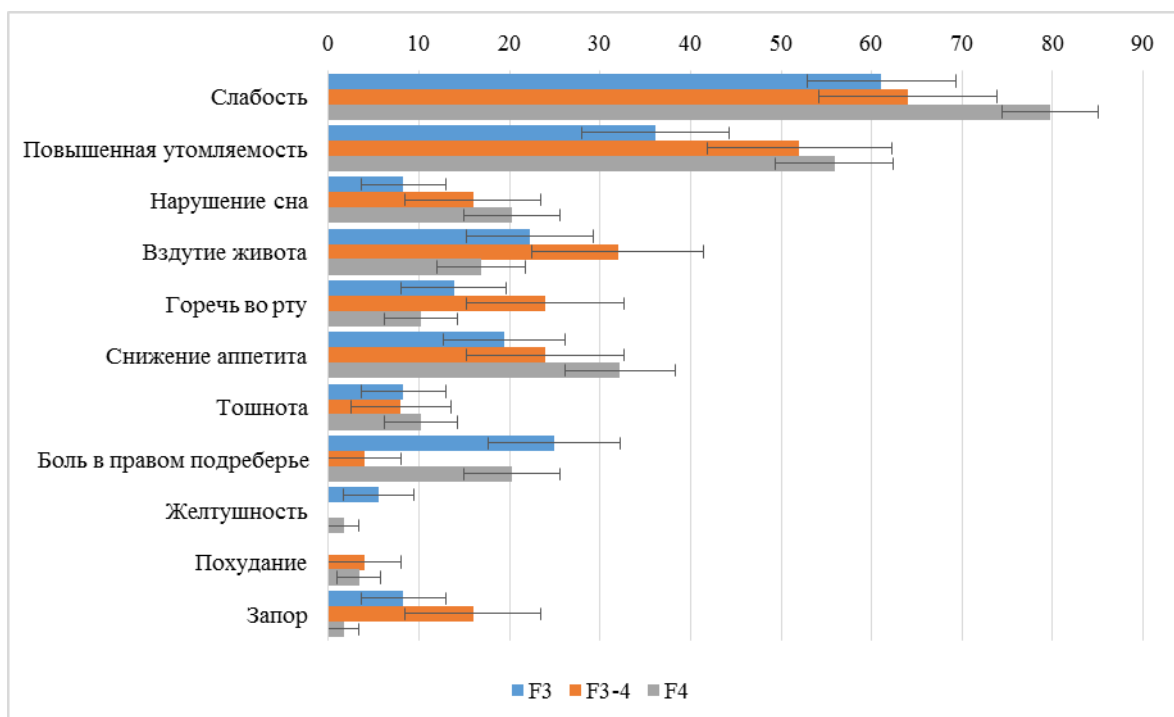


Рис. 3.6. Динамика встречаемости жалоб со стороны пациентов с различной степенью фиброзного поражения печени, ($\% \pm m$).

При врачебном обследовании болезненный край печени определялся в 42,1, 48,1 и 52,3% случаев у пациентов с f3, f3-4 и f4 степенью фиброза

соответственно (табл. 3.5). Показатель вертикального размера печени в среднем составлял соответственно $12,3 \pm 1,04$, $12,4 \pm 1,5$ и $13,4 \pm 1,6$ см. Увеличение печени и селезенки выявлялись в 50,0, 71,4 и 81,8% случаев, соответственно. Клинических признаков печеночной энцефалопатии не наблюдалось. Повышение температуры тела до субфебрильных значений наблюдалось только у пациентов с f3-4 и f4 степенью фиброза в 15,4% и 29,5% случаев.

При сравнительном анализе данных, полученных при врачебном осмотре (табл. 3.5) наблюдалось увеличение печени у большей половины пациентов во всех группах. Увеличение селезенки регистрировалось достоверно чаще у пациентов с f3-4 фиброзом. Первый вертикальный размер печени колебался у всех пациентов от 10 до 13 см и в среднем составил $12,6 \pm 1,5$ см. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 3.5

Основные клинические проявления у больных ВГС ассоциированного цирроза печени

Симптомы	Частота обнаружения (%)			p
	f3	f3-4	f-4	
Телеангиоэктазии (сосудистые звездочки, пальмарная эритема) (%)	10,5	14,3	27,3	($p > 0,05$)
Болезненность края печени при пальпации (%)	42,1	48,1	52,3	($p > 0,05$)
Гепатомегалия (%)	76,3	72,3	88,6	($p > 0,05$)
Спленомегалия (%)	50,0	71,4	81,8	($p > 0,05$)
1 вертикальный размер печени (см)	$12,3 \pm 1,04$	$12,4 \pm 1,5$	$13,4 \pm 1,6$	($p > 0,05$)

Общеклинические показатели крови пациентов с фиброзами f3 и f3-4 в среднем находились в пределах физиологических колебаний, за исключением низкого уровня гемоглобина, пониженного содержания эритроцитов и незначительного повышения СОЭ (табл. 3.6). При частотном анализе выявлялись признаки тромбоцитопении (40,3 %). Несмотря на то, что

среднее количество лейкоцитов находилось в пределах физиологических колебаний, у 17,1 % больных наблюдался лейкоцитоз. Повышение СОЭ определялось у 40,6 % пациентов. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

При оценке средних значений общеклинических показателей крови пациентов с f4 снижение значения гемоглобина в 96,3 % случаев, тенденция к уменьшению количества эритроцитов (65,9 %) и тромбоцитов (63,6 %). Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

При сравнительном изучении общеклинических показателей крови выявлены достоверно более низкие цифры гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов у больных на стадии f4 (табл. 3.6). Для этой группы также было характерно нарастание лейкоцитоза, лимфопении, ускорения СОЭ. Данная ситуация была обусловлена развитием гиперспленизма, а также формированием выраженных бактериальных осложнений. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

В биохимических показателях при фиброзе печени f3 не было изменений, а у 53,6% пациентов с фиброзом печени f3-4 указывали на некоторое увеличение уровня общего билирубина сыворотки крови, средний уровень которого составил $28,8\pm 8,6$ мкмоль/л (табл. 3.7). У большинства больных наблюдалось повышение активности АСТ и АЛТ (соответственно в 72,7 % и 85,7 %). Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

Таблица 3.6

Показатели общеклинического анализа крови у больных ХГС ассоциированного цирроза печени

Симптомы	Частота обнаружения (%)			Норма	p
	f3	f3-4	f-4		
Гемоглобин (г/л)	$106,6\pm 2,4$	$103,9\pm 2,8$	$112,4\pm 1,9$	130-160	$p>0,05$

Эритроциты (10 /л)	4,4±0,4	4,2±0,6	4,1±2,1	4,0-5,5	p>0,05
Тромбоциты (10 /л)	184,2±5,5	182,0±5,5	180,7±4,9	180-320	p>0,05
Лейкоциты (10 /л)	4,6±0,18	4,9±0,28	9,9±0,4	4,0-8,8	p>0,05
Сегментоядерные (%)	48,3±12,1	49,7±15,6	59,8 ±14,1	47-72	p>0,05
Палочкоядерные (%)	8,6±3,4	5,1±2,77	9,2±7,4	1-6	p>0,05
Эозинофилы (%)	1,9±0,7	2,5±1,9	2,6±1,9	0,5-5	p>0,05
Базофилы (%)	1,2±0,1	1,1±0,3	1,4±0,9	0-1	p>0,05
Лимфоциты (%)	37,7±11,5	34,9± 12,6	22,3±12,1	19-37	p>0,05
Моноциты (%)	6,2±2,1	6,2±0,9	5,3±2,2	3-11	p>0,05
Плазматические клетки (%)	1,1 ±0,2	1,7±0,1	1,7 ±0,6	0-1	p>0,05
СОЭ (мм/ч)	7,6±3,7	16,0±3,1	31,4 ±3,2	1-10	p>0,05

Уровень сахара в крови в среднем составлял $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л. Активность щелочной фосфатазы превысила норму у 47 % больных, а ГТТП - у 37,5 %. Следует отметить, что уровень щелочной фосфатазы в среднем не превышал 2-кратную норму. Повышение активности амилазы отмечено у 50 % пациентов. Такие показатели, как холестерин, трипсин и ингибитор трипсина, креатинин, мочевины находились в пределах показателей нормальных физиологических показателей. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

У трети больных (32 %) с фиброзом печени f3-4 выявлялось снижение уровня общего белка. Средние показатели абсолютного количества альбуминов и глобулинов были в пределах нормы. Однако у 15,0 % больных отмечалось снижение общего количества белка за счет гипопроотеинемии, у половины пациентов (55 %) уровень глобулинов повышался. Показатель тимоловой пробы в среднем составил $5,5 \pm 0,67$ ед., его увеличение наблюдалось у 78,7 % больных. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p>0,05$).

При анализе биохимических показателей (табл. 3.7) уровень общего билирубина в крови у больных фиброзом печени f4 в среднем значительно был выше нормы - $144,2 \pm 24,8$ мкмоль/л, при этом повышение отмечено у 90,9 % пациентов. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

В среднем наблюдалось незначительное повышение активности АСТ и АЛТ (81,8 % и 61,4 %). Активность у-глутамилтранспептидазы превысила норму у 52,4 % больных, в среднем составила $123,7 \pm 33,2$ ед./л. Уровень мочевины в среднем составлял $12,8 \pm 6,3$ ммоль/л. Остальные показатели были в пределах нормы. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

У половины больных с f4 циррозом печени выявлялось снижение уровня общего белка (47,7 %), составившее в среднем $64,8 \pm 16,6$ г/л. Показатель абсолютного количества альбуминов был ниже нормы ($30,5 \pm 6,8$ г/л), а уровень глобулинов был выше нормы и в среднем составлял $34,3 \pm 11,2$ г/л. Повышение тимоловой пробы ($8,7 \pm 1,2$ ед.) наблюдалось у 93,2 % больных. Протромбиновый индекс в большинстве случаев (86,4 %) был снижен, а среднее значение составляло $61,6 \pm 11,8$ %. Уровень сывороточного железа ($10,8 \pm 4,6$ мкмоль/л) был на нижней границе нормы у всех больных. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

В ходе анализа динамики биохимических показателей крови (табл. 3.7) установлено, что у больных с различной степенью фиброза печени имели место достоверно более высокий уровень гипербилирубинемии и снижение цитолитического синдрома ($p < 0,001$). У больных циррозом печени достоверно чаще выявлялось снижение показателей, характеризующих белковосинтетическую функцию: снижение уровня общего белка. Анализ данных таблицы 3.7 выявил следующую закономерность: чем более выражена степень печеночной недостаточности, тем больше гипербилирубинемия и уменьшается выраженность цитолитического

синдрома. У больных с циррозом печени с увеличением степени тяжести закономерно снижался ПТИ, уровень общего белка и глобулинов, повышалась тимоловая проба, что подтверждает прогрессирование нарушения белок-синтетической функции. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

Таблица 3.7

Результаты биохимического исследования крови у больных с различной степенью фиброза печени

Симптомы	Частота обнаружения (%)			Норма	p
	f3	f3-4	f-4		
Общий билирубин (мкмоль/л)	24,5±3,5	28,8±8,6	144,2±24,8	6,8-26	p<0,001
АЛТ (ед./л)	63,1±13,8	64,2±27,5	69,5±18,0	8-54	p>0,05
АСТ (ед./л)	73,3±13,8	81,2±22,5	76,4±7,3	16-40	p>0,05
ЩФ (ед./л)	139,8±16,2	202,3±61,9	143,9±15,2	0-220	p<0,001
ГГТП (ед./л)	81,4±13,5	51,8±8,8	123,7±33,2	11-63	p<0,001
Холестерин (ммоль/л)	4,1±1,2	4,4±2,3	6,5±2,6	3,7-7,0	p>0,05
Глюкоза (ммоль/л)	4,8±0,9	5,4±0,3	6,2±1,2	4,2-6,4	p>0,05
ПТИ (%)	85,9±10,8	74,7±12,6	61,6±11,8	80-105	p>0,05
Фибриноген (г/л)	3,2±0,6	2,9±0,7	2,5±0,9	2-4	p>0,05
Трипсин (ммоль/ч.л)	0,4±0,08	0,2±0,07	0,24±0,06	0,0-0,35	p>0,05
Ингибитор трипсина (ммоль/ч.л)	23,9±4,9	24,3±9,9	30,4±5,2	18,0-36,0	p>0,05
Креатинин (ммоль/л)	57,9±8,6	88,2±10,3	59,3±8,1	53-124	p>0,05
Мочевина (ммоль/л)	3,4±0,6	5,1±0,9	12,8±6,3	3-8,4	p>0,05
Общий белок (г/л)	75,7±11,3	72,1±9,2	64,8±16,6	63-87	p>0,05
Альбумины (г/л)	28,6 ± 0,7	27,8 ± 0,8	27,4±0,8	30-55	p>0,05
Глобулины (г/л)	35,8±5,3	33,9±7,6	34,3±11,2	17-35	p>0,05
Сывороточное железо (мкмоль/л)	22,8±8,1	26,7±7,2	10,8±4,6	10,5-25	p>0,05
Амилаза (ед./л)	73±12,1	90,6±14,3	58,6±13,2	28-100	p>0,05
Тимоловая проба (ед.)	5,2 ± 0,8	5,5 ± 0,67	8,7 ± 1,2	0-4	p>0,05

В ходе корреляционного анализа у пациентов с циррозом печени выявлена обратная умеренная связь между возрастом и уровнем АЛТ ($\gamma = -0,33$; $p = 0,004$) и прямая слабая корреляция между степенью тяжести печёночной недостаточности (в баллах) и возрастом больных ($\gamma = 0,25$; $p =$

0,025). То есть чем старше пациенты, тем больше выражена печеночная недостаточность и снижен цитолитический синдром, что не противоречит данным из таблицы 3.7.

Таким образом, общая слабость и тошнота характерные симптомы для больных с тяжелой степенью фиброза и циррозом печени. Жалобы на тошноту и кожный зуд достоверно чаще предъявляли больные на стадии предцирроза печени ($p < 0,05$). Во всех группах отмечалась слабость. При сравнительном анализе данных, было установлено, что геморрагии наиболее часто встречаются у пациентов с ранним циррозом печени, тогда как в группе предцирроза жалобы на кровоточивость оболочек носа, десен были незначительны. Желтуха чаще отмечалась среди лиц с ранним циррозом печени. Более половины больных во всех группах предъявляли жалобы на тяжесть в правом подреберье, между ними не обнаружено достоверных различий. Жалобы на снижение аппетита достоверно чаще предъявляли больные с ранним циррозом печени.

Больше чем у половины пациентов во всех группах отмечалось увеличение печени, увеличение селезенки. Первый вертикальный размер печени колебался у всех пациентов от 10 до 16 см и в среднем составил $12,6 \pm 1,5$ см. Статистически значимых различий по этим показателям в изучаемых группах не наблюдалось ($p > 0,05$).

При сравнительном изучении общеклинических показателей крови выявлены достоверно более низкие значения гемоглобина, эритроцитов и тромбоцитов у больных с ранними циррозами печени. Для этой группы также было характерно нарастание лейкоцитоза, лимфопении, ускорения СОЭ. Данная ситуация была обусловлена развитием гиперспленизма, а также формированием выраженных бактериальных осложнений.

В ходе анализа динамики биохимических показателей крови установлено, что у больных циррозом печени имели место достоверно более высокий уровень гипербилирубинемии и снижение цитолитического синдрома ($p < 0,05$).

§3.3. Морфология поражения печени

Из 120 пациентов включённых в исследование 21му пациенту была проведена процедура пункционной биопсии.

При гистологическом исследовании пациентов (Рис. 3.7) с фиброзом печени f3 в $95,4 \pm 2,5\%$ случаев наблюдается резкое расширение отдельных портальных трактов за счет гисто-лимфоцитарной инфильтрации с проникновением между дольками, мостовидные некрозы гепатоцитов, а также очаговые лимоцитарные инфильтрации внутри долек. В $11,2 \pm 3,4\%$ случаев выявляется также очаговая лимфоцитарная инфильтрация и зернистая дистрофия гепатоцитов.

Дольчатое строение печени и трабекулярность печеночных клеток сохранена практически во всех случаях, равно как практически во всех случаях отмечается легкое расширение синусоидов.

В $75,6 \pm 4,6\%$ случаев в некоторых дольках выявляется средне-капельная жировая инфильтрация клеток печени. Местами в $24,5 \pm 3,6\%$ случаев обнаруживается начинающееся формирование ложных долек. В $65,3 \pm 1,2\%$ отмечается тонкое разрастание междольковой соединительной ткани с проникновением между долек.

Морфологически при фиброзах f3-4 (Рис. 3.8.) в большинстве случаев ($87,2 \pm 3,2\%$) определилось сохранение дольчатого строения печени и трабекулярности печеночных клеток, характерное для HCV инфекции. В $73,5 \pm 2,8\%$ случаев наблюдалось резкое расширение отдельных портальных трактов за счет гисто-лимфоцитарной инфильтрации, разрастание междольковой соединительной ткани с проникновением между дольками и формированием ложных долек.

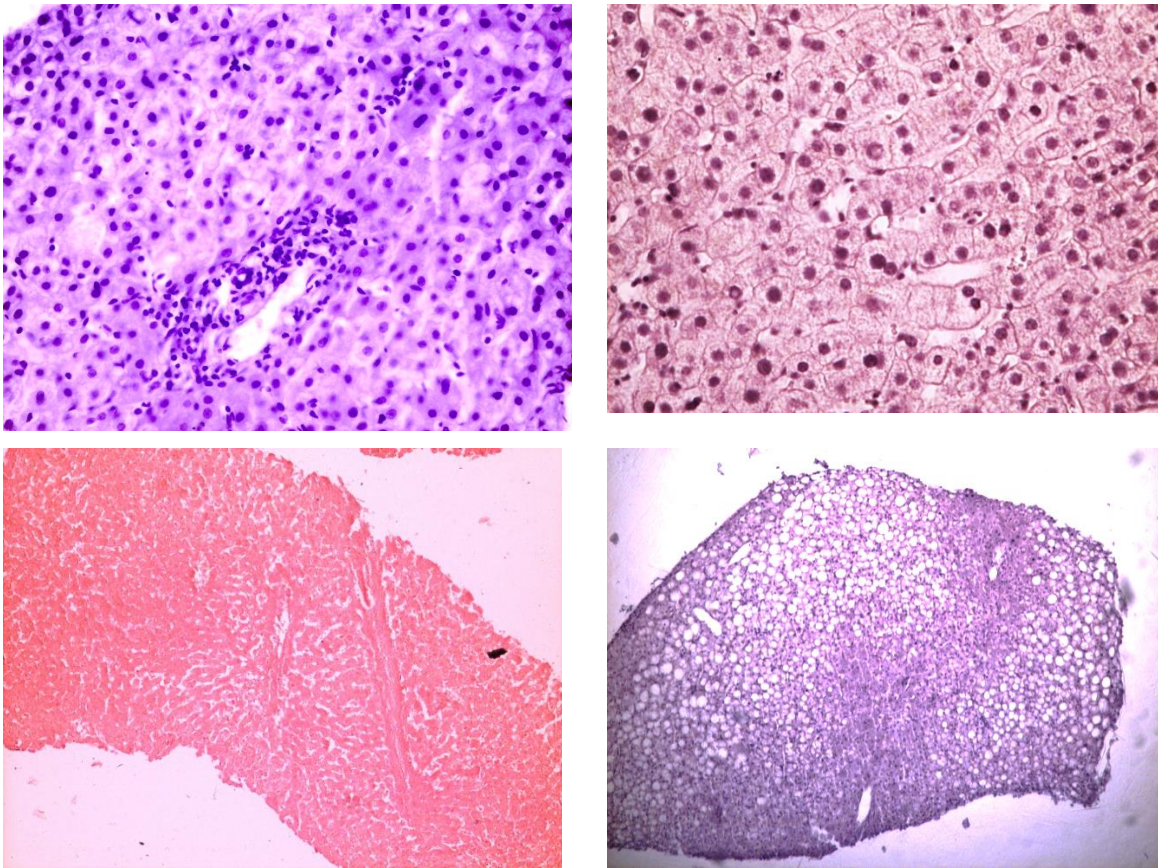


Рис. 3.7. Морфологическая картина фиброза f3.

Поражение эпителия желчных протоков и желчные тромбы встречались только в $11,6 \pm 2,3$ % случаев. Признаки апоптоза гепатоцитов - тельца Каунсильмена - обнаруживались почти у половины пациентов ($54,8 \pm 5,3$ %).

Для группы больных с фиброзом f3 были характерны дистрофические изменения гепатоцитов. В ядрах они были представлены их вакуолизацией (61,5 %). В одной трети случаев ($30,2 \pm 7,4$ %) отмечалась средне- и крупно-капельная жировая инфильтрация гепатоцитов.

Проявления компенсаторно- приспособительных процессов у больных компенсированным циррозом печени были также невыраженными - полиморфизм ядер гепатоцитов встречался в 27,4 %, накопление липофусцина в их цитоплазме в 11,5 %. Ни в одном случае не было обнаружено признаков пролиферации эпителия желчных протоков.

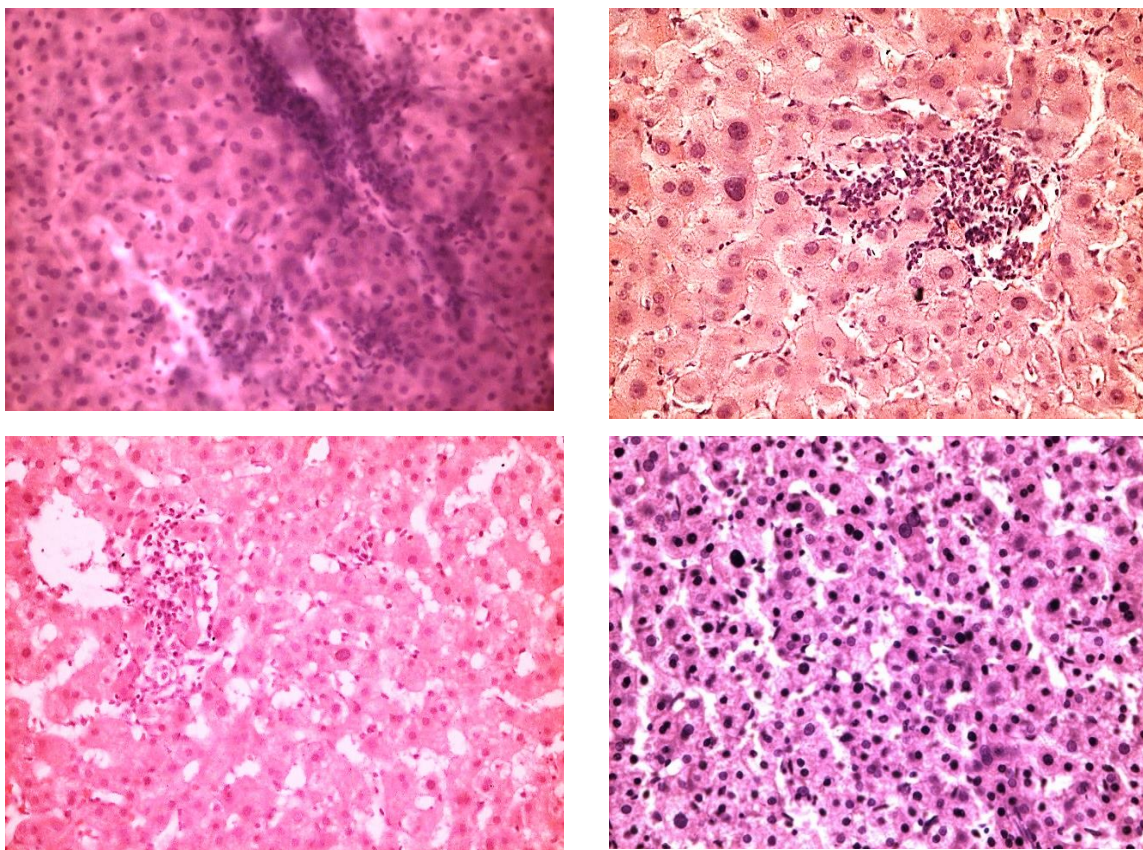


Рис. 3.8. Морфологическая картина фиброза печени f3-4.

При гистологическом исследовании пациентов с фиброзом f4 у $95,4 \pm 5,6\%$ случаев обнаруживается нарушение нормальной гистологической структуры печени: выявляется усиленное разрастание междольковой соединительной ткани с формированием маленьких ложных долек, а также образующейся ложные дольки с септами. В некоторых случаях $27,8 \pm 2,3\%$ выявляются толстые септы (Рис. 3.9).

В большинстве случаев $87,9 \pm 3,4\%$ случаев отмечается резко расширены портальных трактов за счет фиброза и гисто-лимфоцитарной инфильтрации. Отмечается зернистая дистрофия отдельных гепатоцитов, очаговые лимфоцитарные инфильтрации, регенераторные узлы. Просветы синусоидов расширены, эндотелиальные клетки гипертрофированы.

Жировая дистрофия печеночных клеток отмечается в редких случаях ($5,6 \pm 1,2\%$).

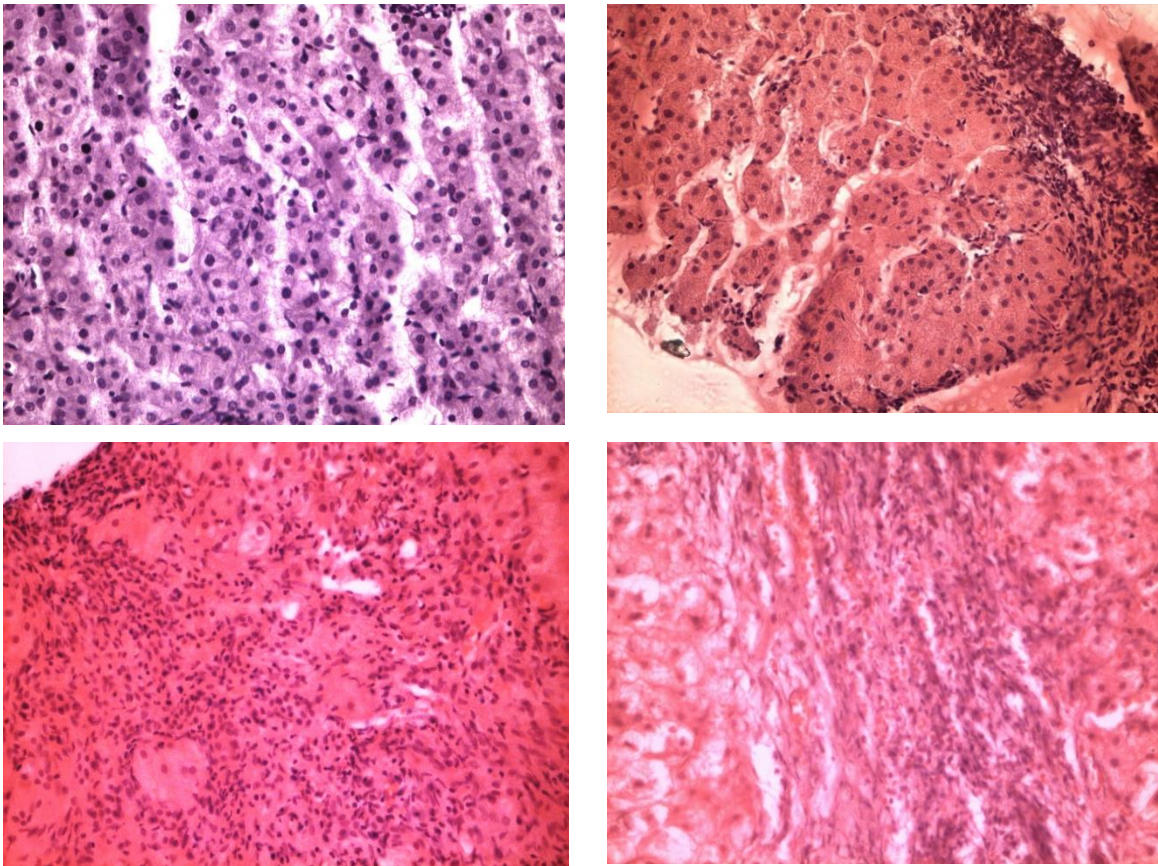


Рис. 3.9. Морфологическая картина фиброза печени f4.

Таким образом, морфологическое прогрессирование фиброза печени происходит на фоне уменьшения удельного объема гепатоцитов в ткани печени, вследствие нарастания степени выраженности некротических и дистрофических изменений, проявляющееся увеличением внутридольковых некрозов, появлением полей некротизированных гепатоцитов, поражением эпителия желчных протоков и, соответственно, увеличением числа желчных тромбов, более диффузным характером жировой дистрофии цитоплазмы гепатоцитов и увеличением удельного объема соединительной ткани в печени вследствие активации внутридолькового и перипортального компонентов фиброгенеза, сопровождавшихся появлением в печеночных дольках большего числа вновь сформированных узких порто-портальных и порто-центральных септ, увеличением количества пациентов с выраженным внутридольковым фиброзом.

По мере нарастания декомпенсации функции печени уменьшается частота выявления морфологических признаков, характерных для HCV-

инфекции - лимфоидных фолликулов, внутридольковых лимфоидных инфильтратов без некрозов гепатоцитов, реже встречались вакуолизированные ядра гепатоцитов.

Фиброз f3-4 морфологически отличался от фиброза f3 наличием широких септ, более высокой частотой обнаружения вакуолизированных ядер в гепатоцитах, удельным объемом портальных трактов.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.

§4.1. Использование сывороточного маркера WFA+-M2BP для определения степени фиброза в качестве лабораторного критерия поражения печени.

Несмотря на то, что биопсия печени предоставляет исчерпывающую информацию о воспалительно-некротизирующим поражении печени, её использование часто ограничивается инвазивностью и болезненностью процедуры. В этой связи использование неинвазивных методов диагностики фиброза печени становится актуальным. Среди современных методов неинвазивного исследования печени нами выделяются два метода: определение сывороточных маркеров фиброза печени и инструментальный метод определения плотности печени на основе транзторной эластографии.

Недавно было заявлено о возможности использования в качестве маркера фиброза печени агглютинин положительного человеческого белка *Wisteria floribunda* Mac-2 (WFA±M2BP) который может определяться с помощью иммунологических методов диагностики. Нами были проведены исследования для определения возможности практического использования данного маркера среди популяции высокоэндемичной территории для ранней диагностики циррозов печени. Все пациенты (n=120) с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени были исследованы с целью определения уровня сывороточного M2BPGi. Так, средний уровень маркера составил $6,88 \pm 0,33$ COI, при этом минимальный уровень составил 0,7, а максимальный 13,94 COI (табл.4.1).

При изучении распределения по возрасту, показатель M2BPGi не имел ярко выраженных особенностей (Рис 4.1). Так, отмечается некоторое увеличение среднего показателя в старших возрастных группах $8,11 \pm 0,84$

COI в возрастной группе 45-49 лет, $7,91 \pm 0,77$ в группе 60-64 года, $7,38 \pm 0,75$ C.O.I. в возрастной группе 50-54 года (Табл 4.2).

Таблица 4.1

Описательная характеристика показателя M2BPGi (C.O.I.)

M2BPGi, C.O.I.(n=120)		Показатель	Стандартная ошибка
Средняя		6.8821	0.33693
95% Доверительный интервал среднего	Нижняя граница	6.2149	
	Верхняя граница	7.5492	
Медиана		6.9650	
Коэффициент вариации		13.623	
Стандартное отклонение		3.69090	
Минимум		0.70	
Максимум		13.94	
Разброс		13.24	

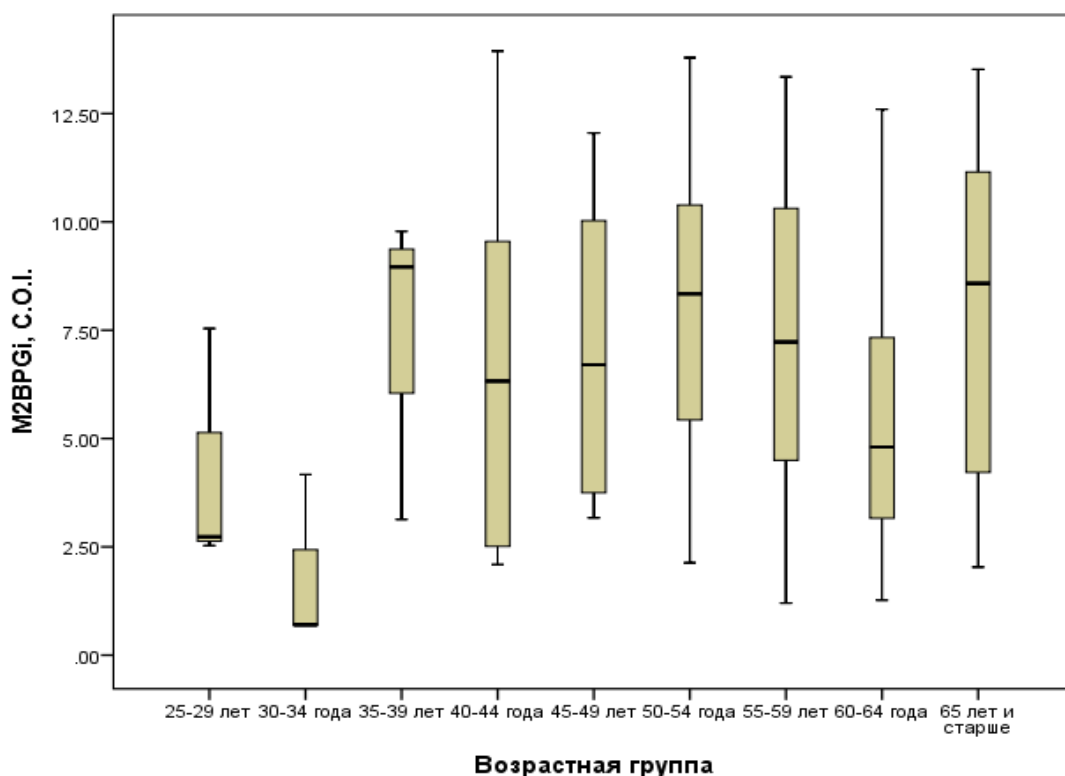


Рис. 4.1. Возрастное распределение показателя M2BPGi

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Но и в относительно молодых группах отмечается высокий уровень показателя, например в группе 30-34 года показатель M2BPGi составил $7,29 \pm 2,09$ С.О.И.. Данное распределение показателя по возрастным группам статистически не значимо ($p=0,054$). Данное указывает на, то что фактор возраста в распределении показателя играет не значительную роль и может не учитываться в дальнейшем анализе.

Таблица 4.2

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

Возрастная группа	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	p
			Нижняя граница	Верхняя граница			
17-24 года	4.26	1.63	2.7	11.31	2.53	7.54	p=0,054
25-29 лет	1.85	1.15	3.12	6.83	0.70	4.17	
30-34 года	7.29	2.09	1.71	16.29	3.13	9.78	
35-39 лет	6.40	1.25	3.56	9.24	2.09	13.94	
40-44 года	7.02	1.24	4.07	9.97	3.17	12.05	
45-49 лет	8.11	0.84	6.31	9.90	2.13	13.79	
50-54 года	7.38	0.75	5.84	8.93	1.20	13.35	
55-59 лет	5.56	0.61	4.30	6.83	1.27	12.60	
60-64 года	7.91	0.77	6.31	9.51	2.03	13.52	
65 лет и старше	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	
Всего	4.26	1.63	2.77	11.31	2.53	7.54	

При изучении влияния пола пациентов на показатель M2BPGi было установлено, что средний показатель по полу сопоставим и составляет $6,62 \pm 0,44$ С.О.І. у женщин и $7,29 \pm 0,52$ С.О.І. у мужчин (табл. 4.3.). Разница между показателями не имеет статистической значимости ($p=0,34$).

Таблица 4.3

Распределение среднего показателя M2BPGi по возрастным группам

	Среднее значение (M)	Стандартная ошибка (m)	95% Доверительный интервал		Минимальное значение	Максимальное значение	P
			Нижняя граница	Верхняя граница			
Женщины	6.62	0.44	5.74	7.50	1.20	13.79	p=0,34
Мужчины	7.29	0.52	6.24	8.33	0.70	13.94	
Всего	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94	

С целью оценки диагностической эффективности использования маркера на основе линейной регрессии, были проведены сравнительные испытания среди пациентов с различной степенью фиброза f3, f3-4 и f4 (Рис. 4.2). Группа тяжелого фиброза (f3) составила $30,0 \pm 4,1\%$, группа предцирроза (f3-4) – $20,8 \pm 3,6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила – $49,2 \pm 4,5\%$.

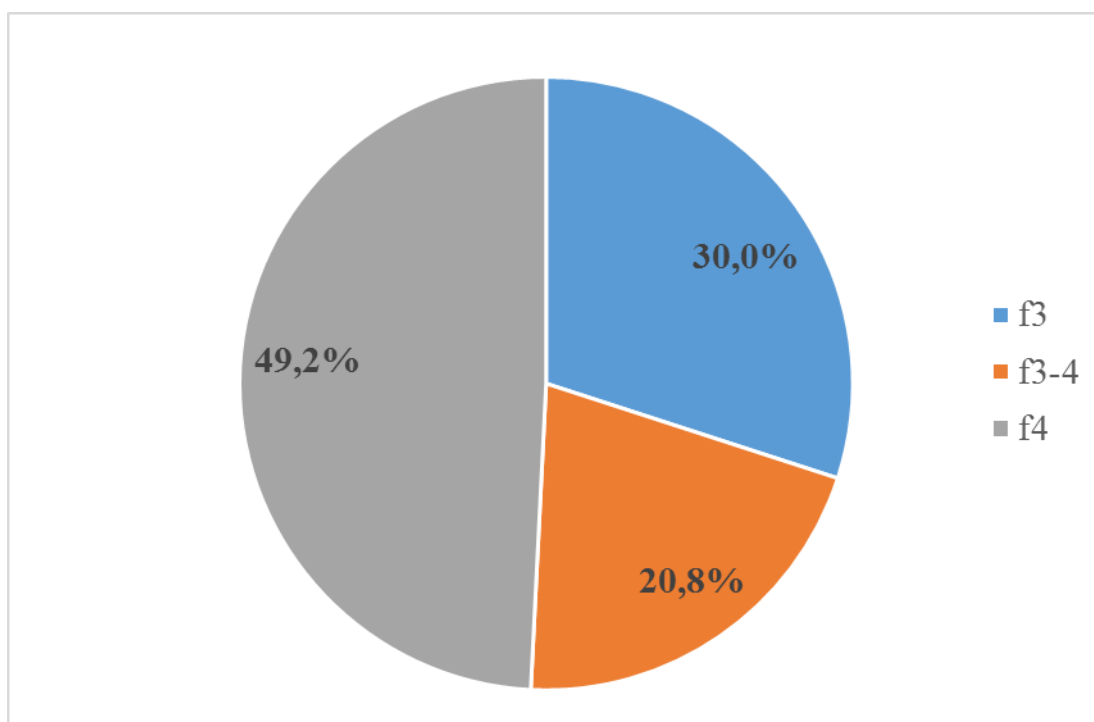


Рис. 4.2 Долевое (%) распределение форм фиброза
 Примечание: f3, f3-4, f4 – степени фибротического поражения печени

Для определения корреляционной связи между показателями уровня серологических маркеров фиброза и степенью фиброза было проведено статистическое сравнение показателей фиброза в группе предцирроза в сравнении с другими группами, с учетом роли смешивающих факторов в модели логистической регрессии.

В различных группах цирроза отмечались различные уровни M2BPGi (Табл 4.4). Так в группе тяжелого (развитого) фиброза показатель M2BPGi составил $3,48 \pm 0,30$ С.О.И., в группе предцирроза этот показатель был установлен на уровне $5,68 \pm 0,39$, а в группе раннего цирроза этот показатель составил уже $9,46 \pm 0,40$. АНОВА тест показывает наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$).

Таблица 4.4

Показатель M2BPGi (С.О.И.) по группам фиброза

Группы фиброза	Кол-во	СОИ (М)	Стандарт. Ошибка (m)	95% Доверительный интервал	Minimum	Maximum

				Нижняя граница	Верхняя граница		
Тяжелый фиброз (f3) *	36	3.48	0.30	2.86	4.10	1.27	8.59
Предцирроз(f3-4) *	25	5.68	0.39	4.87	6.49	1.20	9.73
Ранний цирроз(f4) **	58	9.46	0.40	8.65	10.27	0.70	13.94
Всего	119	6.88	0.33	6.21	7.54	0.70	13.94

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p=0.004$

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p<0.001$

Таким образом, вырисовывается ярко выраженная тенденция в динамике увеличения и зависимости показателя M2BPGi от степени фиброза (Рис. 4.3). Статистически значимо показатели различались между группами тяжелого фиброза и предцирроз на уровне $p=0.004$, и между группами тяжелого фиброза и предцирроз и раннего цирроза $p<0.001$.

Так, в группе тяжелых фиброзов f3 95% разброс показателя M2BPGi варьировал в пределах от 2,86 до 4,1 С.О.И. В группе f3-4 M2BPGi варьировал в пределах 4,87-6,49 и в группе ранних циррозов в пределах 8,6-10,2 С.О.И. Медиана в группе f3 составила 3,03, в группе f3-4 5,7, и в группе f4 9.8 С.О.И..

Таким образом, выявленные статистически значимые показатели, ярко выраженная тенденция указывают на информативность показателя, а выявленные 95% пределы могут использоваться для классификации групп поражения печени.

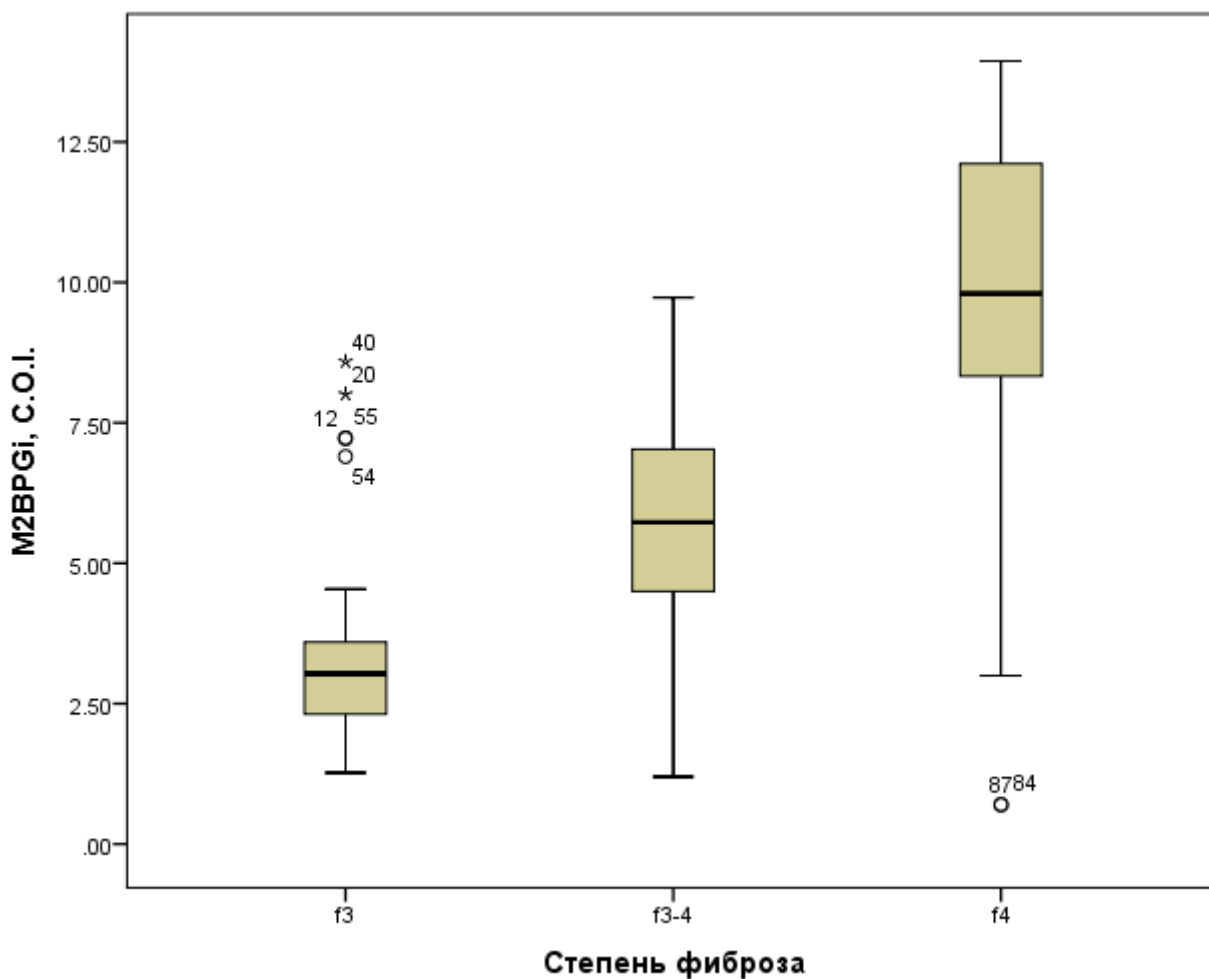


Рис. 4.3. Распределение показателя M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза с указанием 25% и 75% квантилей и 95% доверительного интервала.

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 $p=0.004$

** достоверность различий между группами f3 и f4, f3-4 и f4 $p<0.001$

график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квантильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Необходимо также отметить, что во взаимосвязи клинических проявлений фиброза печени и показателя M2BPGi факторы пол и возраст пациента не оказывают какого-либо влияния. Показатель M2BPGi напрямую коррелирует со степенью поражения печени и особенно выражен в выявлении предциррозного состояния, с уровнем показателя 2,86 COI.

§4.2. Сравнительная диагностическая эффективность транзторной эластографии в клинической диагностики ранних циррозов

Транзторная эластография широко применяемая в практике гепатологов, многими специалистами воспринимается как значимый тест по точности сравнимый с биопсией, всемирно признанной «золотым стандартом» диагностики поражения печени. Однако данное утверждение должно подвергаться сомнению и тестированию. Нами было проведено сравнительное тестирование эффективности метода транзторной эластографии с «золотым» стандартом в отношении определения степени поражения печени при тяжелых фиброзах и ранних циррозах.

С этой целью было проведено параллельное тестирование пациентов с различной степенью фиброза (f3, f3-4, f4) с целью оценки прогностической ценности транзторной эластографии по сравнению с биопсией печени.

Всего в исследование было включено 120 пациентов с хроническими гепатитами С и различной степенью фиброза печени. Группа тяжелого фиброза (f3) составила $30.0 \pm 4.1\%$, группа предцирроза (f3-4) - $20.8 \pm 3.6\%$, группа раннего цирроза (f4) составила - $49.2 \pm 4.5\%$.

Результаты транзторной эластографии имеют количественный характер и выражаются в кПа. Средний показатель составил $21,2 \pm 0,7$ кПа. Минимальное значение составило 10,2 кПа, максимальное 48,0 кПа. 95% всех показателей укладываются в пределах 19,8-22,7 кПа.

Между возрастными группами распределение показателя транзторной эластографии не имело статистически значимых ($p=0,981$) различий (Таб. 4.5).

При изучении графического распределения (рис. 4.5) с указанием границ 95% распределения и 25% и 75% квартилей видно примерно однородное распределение показателей. Во всех возрастных группах основная масса показателей отмечается в пределах 13 и 26 кПа. В возрастных группах 55-59 лет и 60-64 года отмечаются экстремально высокие показатели в пределах

40-50 кПа. Эти показатели не укладываются в 95% распределение и могут быть объяснены статистической погрешностью.

Таблица 4.5

Распределение показателя транзторной эластографии по возрастным группам

Возрастная группа	Среднее значение, М	Среднеквадратичная ошибка (m)	95% доверительный интервал для среднего значения		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
25-29 лет	18,3	5,8	6,8	43,3	p=0,981
30-34 года	20,4	0,1	19,8	20,9	
35-39 лет	22,5	5,5	1,0	46,0	
40-44 года	19,7	3,0	12,9	26,6	
45-49 лет	20,7	2,4	14,9	26,4	
50-54 года	22,5	2,0	18,3	26,7	
55-59 лет	20,7	1,4	17,8	23,6	
60-64 года	21,0	1,9	17,0	25,0	
65 лет и старше	22,5	1,5	19,5	25,5	
Всего	21,3	0,7	19,8	22,8	

При изучении распределения показателя транзторной эластографии по группам фиброза, было установлено, что среди пациентов с фиброзом f3 средний показатель транзторной эластографии составил $13,8 \pm 0,3$ кПа, среди пациентов с фиброзом f3-4 средний показатель транзторной эластографии составил $17,2 \pm 0,5$ кПа, среди пациентов с фиброзом f4 средний показатель транзторной эластографии составил $27,4 \pm 0,8$ кПа.

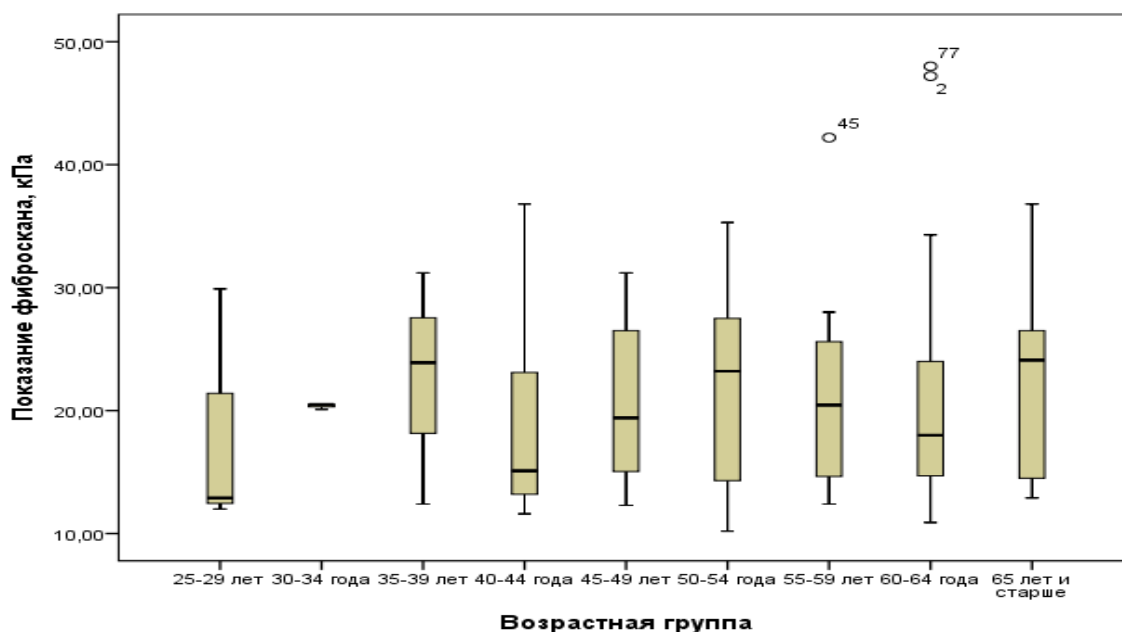


Рис. 4.5. Распределение показателя транзиторной эластографии (кПа) по возрастным группам с указанием 25% и 75% квартилей и 95% доверительного интервала.

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Таблица 4.6

Распределение показателя транзиторной эластографии по возрастным группам

	Среднее значение	Среднеквадратичная ошибка	95% доверительный интервал для среднего значения		Минимум	Максимум
			Нижняя граница	Верхняя граница		
f3*	13,8	0,3	13,1	14,4	10,9	18,8
f3-4*,**	17,2	0,5	16,1	18,3	11,2	22,4
f4 **	27,4	0,8	25,6	29,2	10,2	48,0
Всего	21,2	0,7	19,8	22,7	10,2	48,0

Примечание: * достоверность различий между группами f3 и f3-4 p=0.05

** достоверность различий между группами f3-4 и f4 p<0.001

При изучении графического распределения (рис. 4.6) с указанием границ 95% распределения и 25% и 75% квартилей видна ярко выраженная

тенденция к увеличению показателя между группами, что обуславливает его информативную эффективность в диагностике фиброза печени. Между показателями в группах f3 и f3-4 наблюдается статистически значимая разница на уровне $p < 0.001$, между группами f3-4 и f4 наблюдается статистически значимая разница на уровне $p < 0.05$.

Среди пациентов с фиброзом f4 отмечаются сверхвысокие показатели, не укладывающиеся в пределы 95% распределения. Эти же случаи отмечались среди пациентов старших возрастных групп, что также советует более частому обнаружения фиброзов f4. В группе f3 основная масса случаев не превышала 15 кПа, но отмечаются случаи соответствующие срединному распределению следующей группы f3-4, но при этом они не вписываются в 95% распределение соответствующие данной группе фиброза.

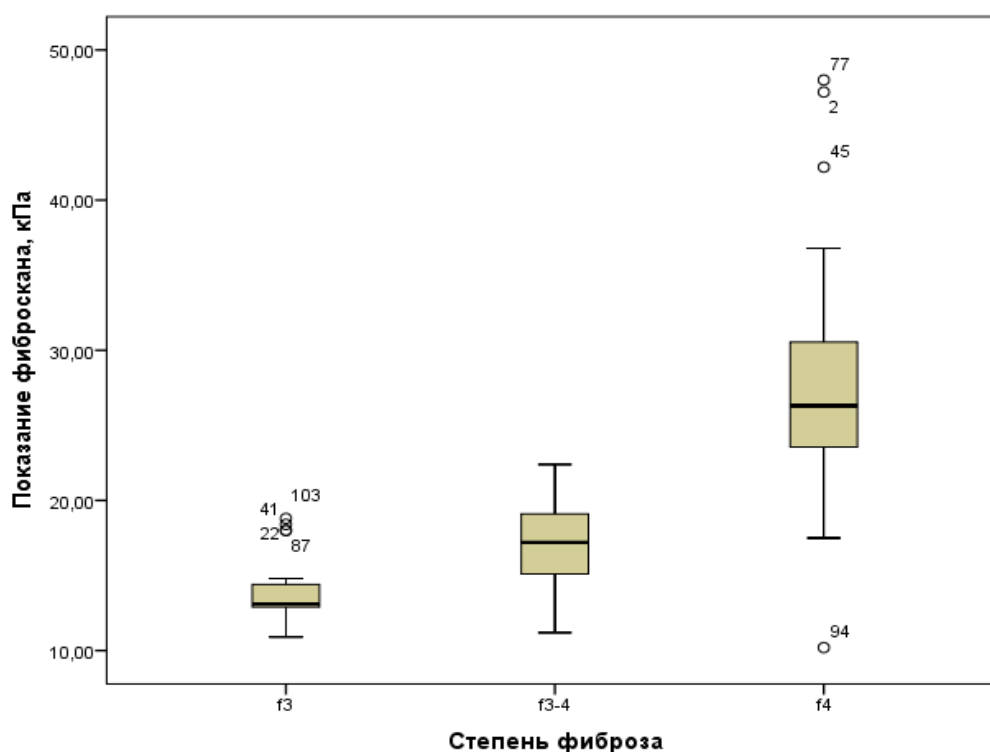


Рис. 4.6. Распределение показателя транзторной эластографии (кПа) по группам фиброза.

Примечание: график представляет собой срединное распределение показателя – среднее арифметическое (середина прямоугольника), 25% и 75% квартильное (верхняя и нижняя границы прямоугольника), и 95% диапазон (т-образные границы). Образцы имеющие экстремально высокие и низкие показатели не попадающие в границы модели представлены отдельными точками с указанием номера образца.

Т.е. в распределении показателя транзиентной эластометрии наблюдается строгая тенденция увеличения показателей с увеличением степени фиброза, что обуславливает информативность данного метода диагностики.

§4.3. Сравнительная оценка диагностической эффективности транзторной эластографии и сывороточных маркеров.

Нами было проведено сравнение показателей M2BPGi (C.O.I.) и транзторной эластографии в зависимости от степени фиброза (Рис. 4.7). Также, как и в отношении каждого метода в отдельности, в совокупности мы также видим линейную связь показателей M2BPGi (C.O.I.) и транзторной эластографии между собой, а также, степенью фиброза.

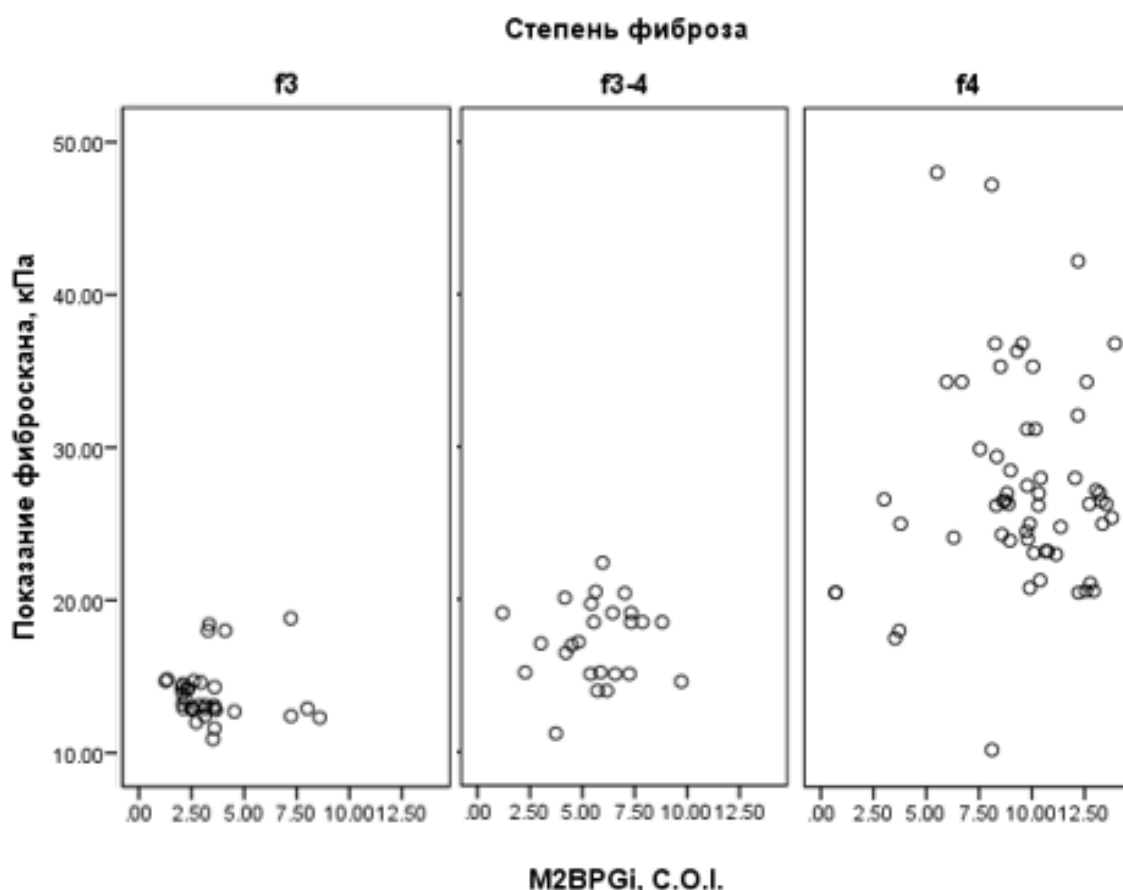


Рис. 4.6. Линейное распределение показателя транзторной эластографии (кПа) и M2BPGi (C.O.I.) по группам фиброза.

Так, наиболее низкие результаты отмечаются для обоих показателей в группе фиброза f3, и соответственно самые высокие в группе f4. Если данное распределение является следствием прямой зависимости процессов, происходящих в организме, то плотность распределения результатов на графике зависит от чувствительности методом.

Так максимальная плотность отмечается в группе f3, что указывает на более или менее соответствующую чувствительность методов и примерную согласованность результатов. Тогда как в группе f3-4 отмечается довольно большая разобщенность результатов по сравнению с предыдущей группой. Так отмечаются случаи низких показателей M2BPGi и высоких - транзторной эластографии, и наоборот. В группе фиброзов f4 мы наблюдаем довольно большой разброс показателей транзторной эластографии, тогда как для M2BPGi все еще сохраняется достаточная плотность показателей в определенных пределах, что указывает на большую специфичность данного метода. Установленный факт подтверждается тем, что достоверность различий между M2BPGi и транзторной эластографией имеет статистическую значимость ($p=0,041$). Таким образом, при постанове диагноза фиброза f4 использование метода M2BPGi является более предпочтительным, чем транзторная эластография.

С целью верификации результатов использования M2BPGi и транзторной эластографии в 17,5% случаев диагноза были подтверждены методом пункционной биопсии печени (табл. 4.7).

Таблица 4.7.

Распределение пациентов по группам фиброза печени в зависимости от метода исследования.

Биопсия печени	M2BP					ТЭ				
	>f3	f3	f3-4	f4	Всего	>f3	f3	f3-4	f4	Всего
>f3	3	0	1	0	4	0	1	2	1	4
f3	0	4	1	0	5	0	4	1	0	5
f3-4	0	1	5	0	6	0	2	4	0	6
f4	0	0	0	6	6	0	0	0	6	6
Всего	3	5	7	6	21	0	7	7	7	21

Как видно из таблицы распределения случаев, при использовании метода M2BPGi в сравнении с «золотым» стандартом исследования печени совпадение результатов наблюдалось в 18 случаев из 21, т.е в 3 случаях из 21 отмечается расхождение в показателях (14,2%). В одном случае M2BPGi отмечается занижение показателя (f3 вместо f3-4), а в двух других завышение показателя (f3-4 вместо f3 и f<3). В группе f4 совпадение показателей было в 100% случаев. Парный статистический анализ по методу McNemar показывает отсутствие статистической значимости различий между методами биопсии печени и метода M2BPGi ($p>0,05$).

В отношении транзиторной эластографии результаты расхождение результатов отмечается в 7 случаях из 21 (33,3%). Совпадение результатов отмечается в 14 из 21 случаев. В основном отмечается завышение показателей, в семи случаях отмечается завышение результатов и в 2 случаях занижение. При этом Парный статистический анализ по методу McNemar показывает достоверность различий между методами на границе значимости ($p=0,045$).

Таким образом, референтный метод указывает на то, что определение фиброза печени методом определения сывороточных маркеров M2BPGi является более точным (погрешность метода составила 14,2% против 33,3%).

§4.4. Диагностическая эффективность сывороточных маркеров в оценке динамики ранних циррозов на фоне лечения.

Четырнадцать пациентов с различной степенью фиброза получили специфическое противовирусное лечение препаратами прямого противовирусного действия против вирусного гепатита С. Нами было проведено изучение показателя M2BPGi в динамике (до лечения, спустя 1 мес после начала лечения, по окончании лечения). Всего в группу лечения вошли 3 пациента с фиброзом f3, 2 пациента с фиброзом f3-4, и 9 пациентов с фиброзом f4. Средний показатель M2BPGi на момент начала лечения составил $7,7\pm 1,05$ С.О.И (Табл. 4.8).

Распределение показателя M2BPGi среди лиц, получавших специфическое лечение (n=14) на различных этапах лечения

Группа фиброза	До лечения		1 мес лечения		После лечения	
	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)	Среднее (M)	Ст. ошибка (m)
f3	2.82	0.43	1.42	0.34	1.25	0.15
f3-4	7.13	2.61	3.06	0.83	2.80	
f4	9.87	1.02	8.65	1.37	4.88	1.83
Всего	7.97	1.05	6.12	1.25	3.71	1.25

Как видно из таблицы, значения M2BPGi до лечения соответствуют группе фиброза. Через месяц начала лечения, отмечается снижение показателя во всех группах исследования (Рис. 4.7). Наибольший темп снижения показателя отмечается в группе f4, в группе f3-4 отмечалось выраженное снижение в первый месяц от начала лечения, но затем темп замедлился, в группе f3 динамика была не столь значительной. Все показатели между группами имели статистически значимые значения ($p < 0,05$).

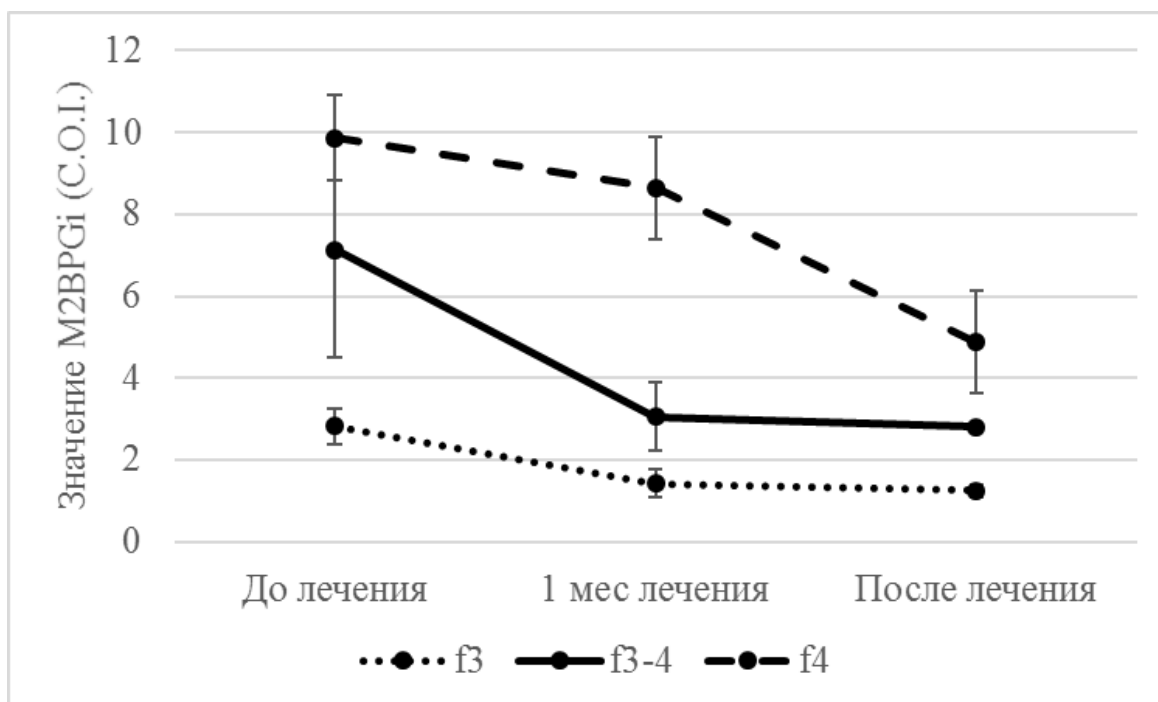


Рис. 4.7 Динамика показателя M2BPGi во время лечения

При частотном анализе, было установлено что, у всех пациентов отмечается снижения показателя, только в двух случаях отмечалось увеличение показателя по сравнению с исходным. Оба эти случая имели ранний цирроз. В остальных случаях, динамика снижения через месяц варьировала от 7,4% до 84,0% от исходного, и от 9,7% до 60,7% по сравнению с результатом за первый месяц лечения ($p < 0,001$). Причем наименьший показатель снижения к концу лечения отмечался у пациента имевшего наибольший показатель снижения в первый месяц. В итоге, общий показатель снижения в конце лечения по отношению к исходному варьировал от 38% до 85% ($p < 0,05$). Только в одном случае отмечалось повышения показателя по окончанию лечения до исходного уровня.

Таким образом, можно отметить, что показатель M2BPGi реагирует на изменения в состоянии печени и может быть использован для мониторинга во время лечения. Однако, данное утверждение должно быть подтверждено показанием биопсии на каждом этапе лечения, что сделать затруднительно из-за инвазивности метода.

С учетом полученных данных (статистически значимое влияние показателя возраста, статистически значимое выявление жалоб и симптоматики, и их динамики), используя статистически значимые доминанты и показатели лабораторно инструментальных методов диагностики (диапазон показателей транзторной эластографии и M2BPGi) был выведен алгоритм диагностики тяжёлых фиброзов, предциррозов и ранних циррозов (рис. 4.8).

На основе полученных результатов было выявлено статистически значимое влияние показателя возраст, т.е с увеличением возраста вероятность диагностирования диагноза цирроз у пациента увеличивается. Критическим рубежом в диагностике был определен возраст 50 лет. Из клинических симптомов среди пациентов были выявлены общая слабость, утомляемость, нарушение сна и снижение аппетита. При наличии таковых, а также при изменениях в биохимических показателях и по УЗД пациенту назначаются лабораторно-инструментальные методы исследования (M2BPGi, транзторной эластографии, биопсия печени). В случае если при исследовании на маркеры

M2BPGi или транзторной эластографии был получен отрицательный результат, необходимо направить пациента на исследование с помощью биопсии печени.

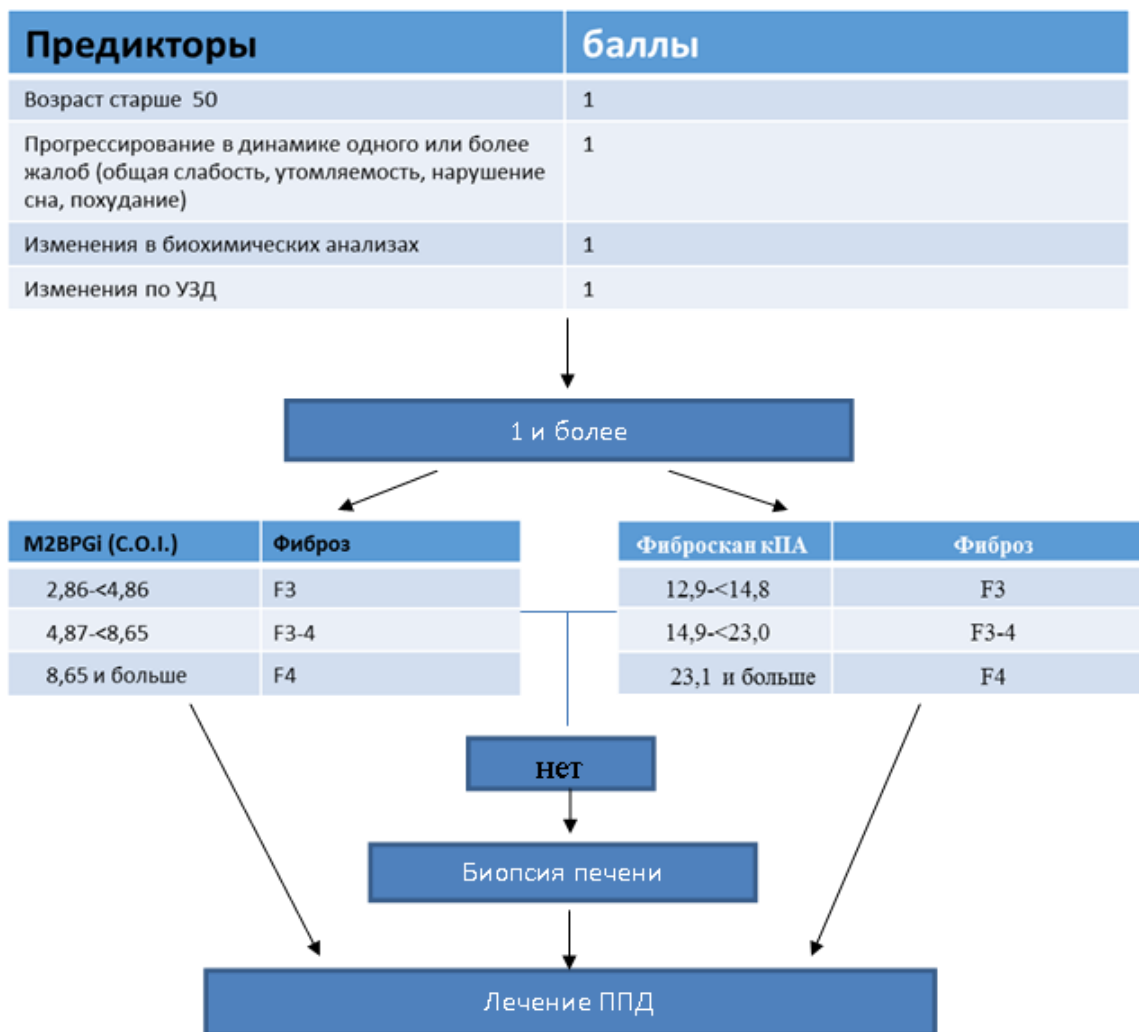


Рис. 4.8. Алгоритм диагностики фиброза печени

ГЛАВА V. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА В КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОМ ПРОЯВЛЕНИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.

§5.1. Зависимость проявления циррозов и генетического полиморфизма

С целью выявления роли генетического полиморфизма и клинико-лабораторного проявления цирротического процесса было проведено исследование, в которое было включено 169 пациентов с хроническим вирусным гепатитом с различной степенью фибротического поражения и которым было проведено тестирование генетического полиморфизма. Было проведено когортное исследование, в котором когортная группа состояла, преимущественно, из центрально-азиатских (84%) мужчин (74%) со средним возрастом 50 ± 9 лет. 138 пациентов составляли Класс А по шкале Чайлда-Пью, а 11 пациентов – Класс В по шкале Чайлд-Пью. Шкала Чайлд-Пью не могла быть рассчитана для 20 пациентов из-за отсутствия данных лабораторных анализов.

Распространенность генотипов IL28B в нашей когортной группе распределялась следующим образом: С/С 39,0%, С/Т 44,4%, Т/Т 16,6%.

Медианная продолжительность последующего наблюдения составила 6,6 лет (диапазон 0,21-19,5 лет). В одномерном анализе, генотип IL28B не СС был связан с повышенным риском развития тяжелого цирроза (относительный Шанс (ОШ) 1,79, 95% Доверительный интервал (ДИ) 1,05-3,05, $p=0,03$). Предварительные оценки времени до развития тяжелого цирроза по методу Каплана-Мейера, стратифицированные по генотипу IL28B, показали значительное увеличение степени декомпенсации у пациентов с генотипами IL28B не СС, в сравнении с генотипом СС.

Нами были построены многомерные модели, скорректированные на возраст, пол и расу. В сравнении с генотипом СС, генотип IL28B не СС был связан с возрастом, полом и ОШ 1,78 скорректированным на расу (95% ДИ 1,03-3,06, $p=0,04$) для клинической декомпенсации.

Для оценки особой связи генотипа, независимого от прочих клинических показателей, мы использовали многомерные модели с возрастом, расой, полом, и установили прогностические параметры прогрессирования заболевания (основной альбумин, количество тромбоцитов и общий билирубин). Больше не наблюдалось значительной связи между генотипом IL28B (ОШ 1,38, 95% ДИ 0,71-2,68, $p=0,34$ не С/С, в сравнении с С/С).

Мы также провели анализы, ограниченные для пациентов с циррозом Класса А по шкале Чайлд-Пью, и выяснили, что связь между генотипом IL28B и риском клинической декомпенсации не осталась статистически значимой, когда анализ был ограничен для пациентов Класса А по шкале Чайлд-Пью (возраст, пол, ОШ, скорректированное на расу = 1,81, 95% ДИ 0,95-3,48, $p=0,07$ без С/С, в сравнении с С/С). Наши анализы чувствительности указывают на то, что наши результаты для полиморфизма IL28B не являются достоверными, когда печёночно-клеточный рак исключается из результата, и когда анализ ограничивается для пациентов Класса А по шкале Чайлд-Пью.

§5.2. Роль генетического полиморфизма в клинико-лабораторном проявлении цирротического поражения печени при коинфекции ВГС и ВИЧ.

В исследование были включены 110 пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ (табл. 5.1). Результаты тестирования на генотипы полиморфизма гена IL28B показал, что дикий тип (ТТ-генотип) генотипа полиморфизма rs8099917 встречался в 68,2% случаев и в 31,8% случаях отмечался генетические мутации. При полиморфизме rs12979860 это распределение составило 80% и 20% соответственно. При столь значительном расхождении в распределении генотипов между полиморфизмами, наблюдаемая разница не имела статистически значимый характер.

Средний возраст во всех группах был примерно одинаков. Возраст пациентов варьировал от 20 до 65 лет, во всех группах. Одинаковое

срединное распределение указывает на нормальное распределение и однородность выбранной целевой группы исследования, что позволяет проводить дальнейшие исследования.

В распределении по полу отмечается превалирование мужчин над женщинами, хотя в группах с мутантными генотипами это превалирование не столь значительно. Клинические стадии ВИЧ распределены в равной степени, за исключением мутантного генотипа rs8099917, где пациентов с третьей стадией ВИЧ инфекции больше, чем пациентов с четвертой стадией ВИЧ в полтора раза, но при этом различия в распределении не имеют статистически значимый характер.

Средний уровень вирусной нагрузки при всех генотипах составил 2,5 логарифма, за исключением группы не-СС генотипа полиморфизма rs12979860, в данной группе средний показатель вирусной нагрузки составил более 3 логарифмов. Во всех группах исследования уровень CD4 клеток составил чуть менее 300 клеток. У 10% всех пациентов был выявлен цирроз печени.

Во время медицинского осмотра пациентов, включенных в исследование, пациенты отмечали жалобы с различной степенью встречаемости. Так, наиболее часто пациенты отмечали слабость (76,4±4,1%), утомляемость (70,9±4,4%), головные боли (26,4±4,2%), похудание (22,7±4,0%), повышение температуры тела (20,9±3,9%), ухудшение памяти и снижение аппетита (18,2±3,70), тяжесть в правом подреберье (17,3±3,6%), налет на языке, раздражительность и вздутие живота (12,7±3,4%). С меньшей частотой регистрировали боли в суставах (10,0±2,9%), боль в эпигастрии (9,1±2,8%), мелькание мушек перед глазами и бессонницу (7,3±2,5%), головокружение и потливость (6,4±2,3%), тошноту, боль в области сердца и тяжесть в эпигастрии (5,5±2,2%), снижение работоспособности, изжога и горечь во рту (4,5±2,0%). Еще реже отмечали высыпания, простудные заболевания и рвоту (2,7±1,6%), асцит и отрыжку

(1,8±1,3%). Такие жалобы как кровотечения, запоры, сонливость, отеки, метеоризм отмечались менее, чем в 1% случаев.

Таблица 5.1.

Характеристика пациентов, включённых в исследование

	SNP				p
	rs8099917		rs12979860		
	ТТ-генотип	Не-ТТ генотип	СС-генотип	не-СС генотип	
Количество пациентов n (%)	75 (68.2%)	35 (31.8%)	88 (80%)	22 (20%)	>0.05
Возраст, годы (M±m)	41.5±1.01	39.6±1.06	41.0±0.9	40.6±1.39	>0.05
Пол (м/ж)	50/25	19/16	57/31	12/10	>0.05
Клиническая стадия ВИЧ					>0.05
III	35	21	45	11	>0.05
IV	40	14	43	11	>0.05
Уровень вирусной нагрузки ВИЧ (Log)	2.53±0.33	2.58±0.58	2.44±0.31	3.14±0.70	>0.05
Средний показатель уровня клеток CD4	297.9±38.6	289.2±56.5	299.5±34.1	267.3±91.1	>0.05
Цирроз	9 (12%)	2 (5.7%)	9 (10.2%)	2 (9.0%)	>0.05

При объективном осмотре практически у всех пациентов отмечалось среднетяжелое общее состояние, ясное сознание, частота дыхания регистрировалась в пределах 20 в минуту, пульс 75 ударов в минуту, везикулярное дыхание, артериальное давление в пределах нормального диапазона. При пальпации обнаружено увеличение печени и у большинства отмечалось увеличение селезенки.

Распределение и встречаемость некоторых жалоб пациентов различалось в зависимости от генотипа полиморфизма (Табл. 5.2). Так, у мутантных генотипов обоих полиморфизмов статистически реже отмечалась слабость $50,0 \pm 10,9$ при не-СС генотипе против $83,0 \pm 4,0$ у СС-генотипа полиморфизма rs12979860 ($p < 0,001$) и $62,9 \pm 8,3$ при Не-ТТ генотипе против $82,7 \pm 4,4$ у ТТ-генотипа полиморфизма rs8099917 ($p = 0,02$). Налет на языке также имел различия между дикими и мутантными генотипами при обоих полиморфизмах. Так, при СС-генотипе также, как и при ТТ-генотипе данная жалоба отмечалась статистически значимо реже: $9,1 \pm 3,1\%$ против $27,3 \pm 11,7$ и $6,7 \pm 2,9$ против $25,7 \pm 8,5$ соответственно. Другие жалобы встречались в разной степени в зависимости от полиморфизма. Так, статистически значимая разница отмечалась в частоте утомляемости, диареи и похудания при полиморфизме rs12979860. Данные жалобы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще отмечались у лиц с диким генотипом ($77,3 \pm 4,5\%$, $33,0 \pm 5,0$ и $27,3 \pm 4,8$ соответственно).

Среди средних лабораторных показателей ниже нормальных показателей отмечались: гемоглобин $95,7 \pm 1,5$ г/л, эритроциты $3,2 \pm 0,03$ 10^{12} /л, ПТИ $70,3 \pm 5,5\%$, альбумин $27,9 \pm 0,9$ г/л; в пределах нормальных значений: лейкоциты $4,8 \pm 0,17$ 10^9 /л, АСТ $27,6$ Ед/л, билирубин общий $19,2 \pm 3,8$ мкмоль/л, прямой $17,6 \pm 4,4$ мкмоль/л, не прямой $1,6 \pm 2,1$ мкмоль/л, креатинин $73,7 \pm 7,9$ мкмоль/л, глюкоза $5,4 \pm 0,3$ ммоль/л, общий белок $69,7 \pm 0,3$ г/л, щелочная фосфатаза $153,1 \pm 7,1$ Ед/л; выше нормальных показателей отмечались АЛТ $70,0 \pm 12,9$ Ед/л и СОЭ $22,02 \pm 1,3$ мм/ч. Значительно повышенным был показатель ГГТП $131,9 \pm 57,6$ Ед/л.

Таблица 5.2.

Характеристика жалоб пациентов, включённых в исследование

SNP/Жалобы	rs12979860			rs8099917		
	СС-генотип	не-СС генотип	Досто- верность различи й (p)	ТТ-генотип	Не-ТТ генотип	Досто- верность различи й (p)
	M±m	M±m		M±m	M±m	
Слабость	83,0±4,0	50,0±10,9	0,00	82,7±4,4	62,9±8,3	0,02
Утомляемость	77,3±4,5	45,5±10,9	0,00	74,7±5,1	62,9±8,3	>0.05
Диарея	33,0±5,0	9,1±6,3	0,03	29,3±5,3	25,7±7,5	>0.05
Похудание	27,3±4,8	4,5±4,5	0,02	26,7±5,1	14,3±6	>0.05
Язык обложен налетом	9,1±3,1	27,3±11,7	0,03	6,7±2,9	25,7±8,5	0,01

При анализе распределения лабораторных показателей в зависимости от полиморфизма гена IL28B было обнаружено, что лабораторные показатели практически не отличались по типам полиморфизма и генотипам (табл. 5.3), за исключением показателя общего белка при полиморфизме rs12979860, однако разница между генотипами не имеет клинического значения и данным показателем можно пренебречь.

Вероятность исхода, цирроза печени, в зависимости от генотипа полиморфизма при обоих типах полиморфизма указывала на то, что развитие цирроза не зависит от генотипа. Так, относительный шанс возникновения (ОШ) цирроза печени при точечном полиморфизме rs12979860 составил ОШ 0,87 - 95% ДИ 0.17-4.38, а при полиморфизме rs8099917 ОШ 0,44 - 95% ДИ 0.09-2.1.

Таблица 5.3.

Характеристика основных клинико-лабораторных показателей

	rs12979860			rs8099917		
	СС-генотип	не-СС генотип	Досто- верность различий (p)	ТТ-генотип	He-ТТ генотип	Досто- верность различий (p)
Гемоглобин	96,69±1,68	92,2±3,43	0,23	97,21±1,87	92,66±2,51	0,16
Эритроциты	3,28±0,04	3,14±0,08	0,12	3,3±0,05	3,15±0,05	0,05
Тромбоциты	89,0				89,0	
Лейкоциты	4,74±0,14	5,28±0,64	0,21	4,82±0,16	4,94±0,42	
СОЭ	21,63±1,44	23,65±3,12	0,54	21,42±1,55	23,38±2,43	0,75
АЛТ	69,7±15,72	71,36±18,67	0,96	54,42±10,92	103,68±33,06	0,49
АСТ	27,6±0				27,6±0	0,08
Билирубин Общий	21,02±4,45	11±2,2	0,34	20,11±3,82	17,6±8,98	0,77
Билирубин Прямой	3,91±2,69		0,53	1,89±1,89	5,5±5,5	0,46
Билирубин Непрямой	17,11±2,48	11±2,2	0,30	18,23±2,43	12,1±3,76	0,19
Креатинин	73,7±7,9			81,6±0	65,8±0	
Глюкоза	5,48±0,32			5,48±0,32		
Диастаза	219,5±0			219,5±0		
ПТИ	70,33±5,55			66±6	79±0	0,43
Общий белок	69,2±0,4	71,86±0,71	0,00	69,32±0,44	70,65±0,66	0,09
Альбумин	28,29±1,1	27,29±1,86	0,63	28,29±1,1	27,29±1,86	0,63
ГГТП	150,1±70,6	59,4±0	0,61	150,1±70,6	59,4±0	0,61
Щелочная фосфатаза	148,47±8,31	167,08±13,7	0,28	148,47±8,31	167,08±13,7	0,28

Согласно анамнестическим данным был определен средний возраст заражения ВИЧ инфекцией с целью определения скорости развития цирроза печени в зависимости от генотипа при коинфекции ВГС и ВИЧ. Согласно данным Республиканского Центра по борьбе со СПИД (Рис. 4.7), вероятность полового заражения среди изученных пациентов вплоть до 2007 года составляла менее 15%. Начиная с 2008 года доля пациентов с парентеральным путем заражения начала снижаться и в 2010 году был достигнут паритет. С 2011 года роль полового пути увеличивалась и занимает ведущее положение. Учитывая возраст пациентов, то с вероятностью 85% можно утверждать, что дата заражения установленная в процессе эпидемиологического расследования случая ВИЧ и гепатита С является истиной.

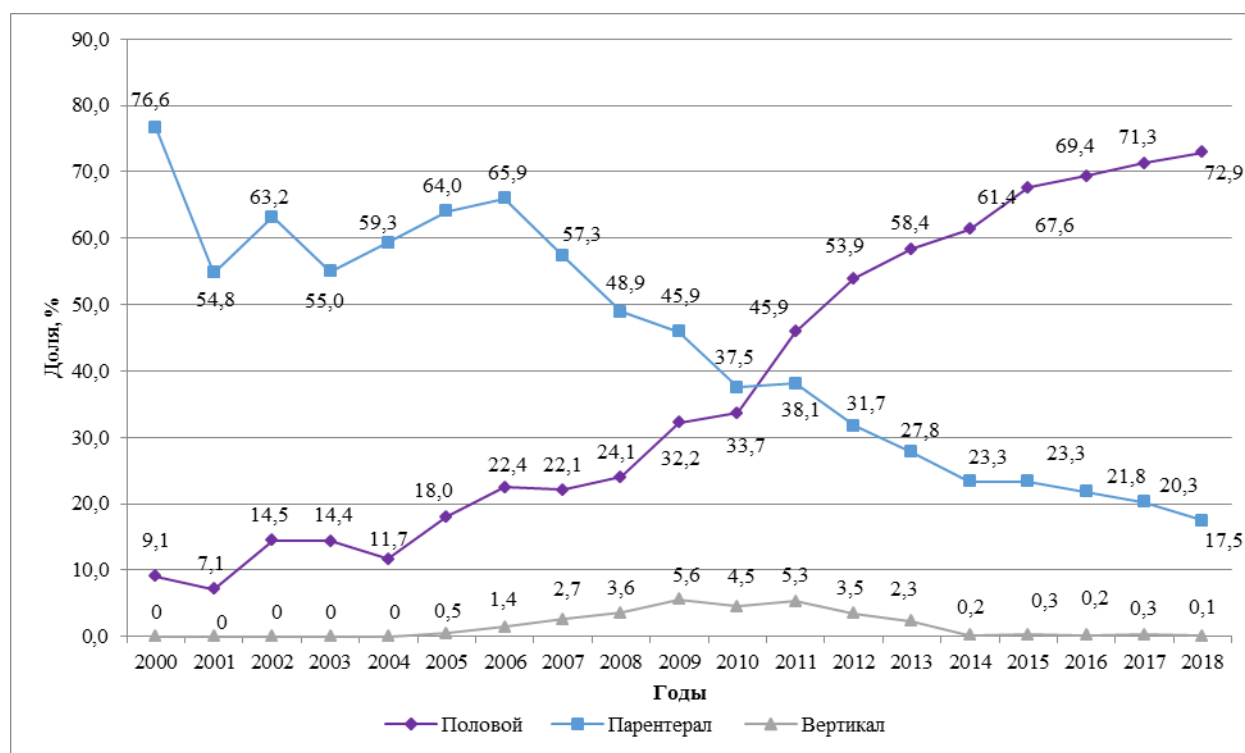


Рис. 5.1. Анализ случаев ВИЧ-инфекции по путям передачи в Республике Узбекистан (2000-2018 гг). Официальные данные.

При анализе выявлена сильная статистическая зависимость между точечным полиморфизмом и скоростью развития цирроза печени. Так при полиморфизме rs12979860 и генотипе СС-генотип средняя продолжительность жизни без цирроза составила $11,56 \pm 0,89$ лет, при не-СС

генотипе $4,5 \pm 1,5$ лет. Аналогичные результаты получены для полиморфизма rs8099917. Уровень статистической значимости при обоих полиморфизмах составляет $p=0.008$, что указывает на низкую вероятность влияния статистической погрешности в наблюдаемом явлении и результаты обусловлены влиянием генетического полиморфизма.

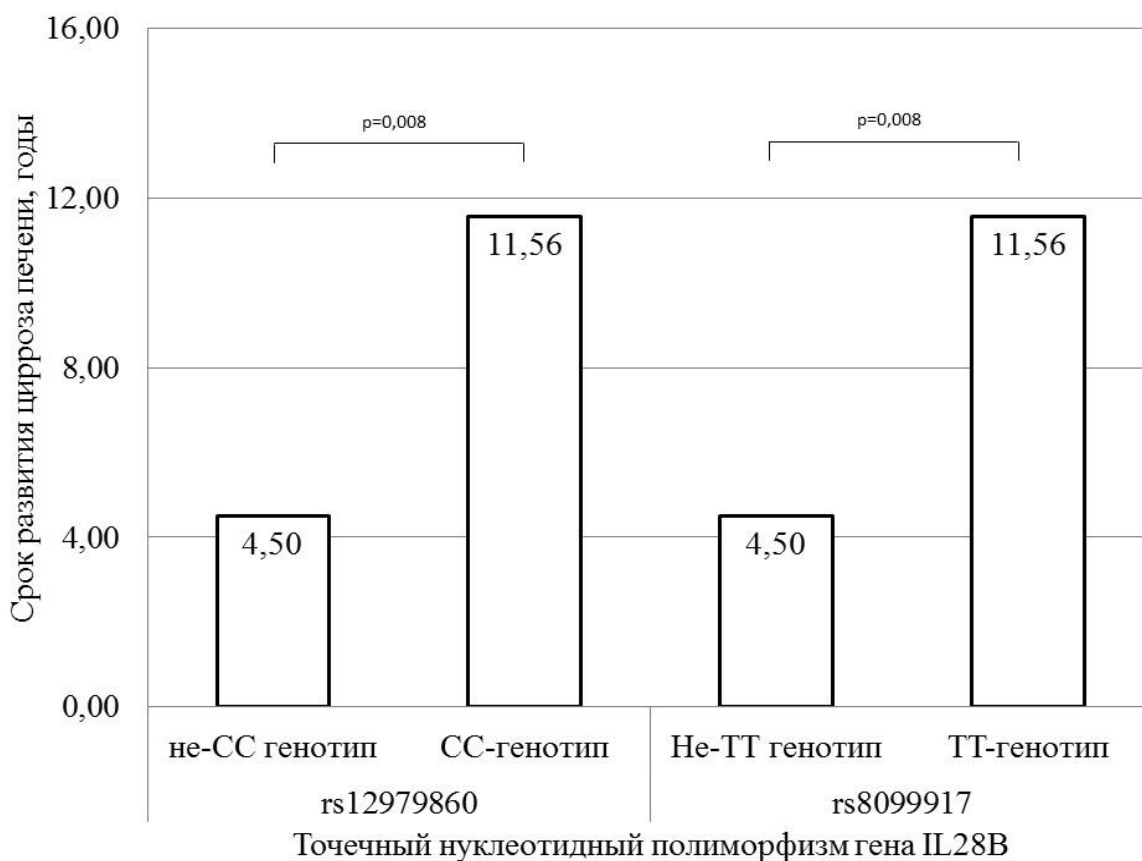


Рис. 5.2. Распределение скорости развития цирроза печени у ВИЧ инфицированных с коинфекцией вирусного гепатита С в зависимости от генотипов генетического полиморфизма в гене IL28B.

Таким образом, при анализе зависимости проявления клинико-лабораторных проявлений и генетических особенностей организма, нами не было выявлено специфических закономерностей, за исключением явной зависимости скорости развития цирроза печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НСV ассоциированные циррозы, представляющие одну из самых важных и глобальных проблем в инфекционной патологии Узбекистана, обусловлены высоким уровнем заболеваемости, развитием тяжелых осложнений, зачастую приводящих к летальному исходу. Скрытое, бессимптомное течение и, в большинстве случаев, выявление уже на стадии цирроза создает серьезную проблему не только в правильной диагностике, но и в лечении данной патологии.

Данные литературы относительно особенностей клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических показателей у больных ХГС на стадии цирроза весьма противоречивы и неоднозначны.

Результаты текущего исследования указывают на высокую заболеваемость циррозом печени в Узбекистане, 15,3/100 000 жителей. Сравнения с другими эпидемиологическими исследованиями могут быть затруднены из-за различных используемых методов.

Сравнения с другими эпидемиологическими исследованиями могут быть затруднены из-за различных используемых методов. Было опубликовано несколько исследований заболеваемости в Скандинавских странах. Исследование в Дании показало, что заболеваемость циррозом печени в период с 2001-2005 гг. составляет 26,5 у мужчин и 11,8 у женщин, это большое число, по сравнению с нашими результатами особенно потому, что они включали в себя только пациентов с алкогольным циррозом печени.

Потребление алкоголя в Дании было стабильным в течение последних 30 лет – примерно 12 л на жителя, которое также является высоким в Швеции и Исландии, как указано выше. В Норвегии, заболеваемость наблюдалась в период 1999-2004 гг. – 13,4 на 100 000 жителей и 53% вследствие алкогольной болезни печени. Результаты из Швеции в текущем исследовании очень схожи с данными цифрами, у 50% шведской когортной группы была алкогольная болезнь печени. Потребление алкоголя аналогично

в данных странах, хоть и немного ниже в Норвегии, среднее потребление в Норвегии составляло 5,8 л на жителя в период 1999-2004 гг. [36; с 231-244].

Исландия является страной с низким потреблением алкоголя и согласно исследованию о взаимоотношении мер по ограничению алкоголя и потреблением алкоголя на душу населения, наблюдалась сильная обратная зависимость между потреблением алкоголя и ограничительными мерами. Исландия имеет второй высокий показатель ограничения и наименьшее потребление, которое, вероятно, способствует низкой заболеваемости алкогольным циррозом в Исландии, несмотря на увеличения потребления за последние десятилетия [168; с. 283-289]. Исследование алкогольных пристрастий и потребляемых напитков по отношению к развитию цирроза печени затруднено ввиду отсутствия объективности, однако может предоставить важную информацию для планирования общественного здравоохранения, медицинской помощи и ограничительных мер.

Соотношение алкогольной болезни печени во всей когортной группе составило 50% в Швеции, и это схоже с тем, что было выявлено в шведском исследовании с 1960-х гг., где 54% цирроза, вероятно, было вызвано этиологией алкоголизма [171; с. 839-840].

Другие исследования в западных странах продемонстрировали более высокое соотношение алкогольной болезни печени. В исследовании Техаса с 1980-х гг., у 90% было алкогольная болезнь печени [87; с 405], а в исследовании Стокгольма в этот же период, у 80% предполагалось наличие алкогольной болезни печени, однако это было до определения гепатита С [172; с. 541-548]. В испанском исследовании, у 85% пациентов подразумевалась этиология алкоголизма [173; с. 1443-1444]. В Южной Европе, этиология отличается, гепатит С является этиологией пациентов с циррозом печени у свыше 50% пациентов [174; с. 646-649].

Клинико-лабораторная характеристика

Под наблюдением находились 120 пациента с HCV-инфекцией. У всех пациентов были выявлены различные степени фиброза, в том числе с ранним

циррозом печени. Больные поступали в стационар как в плановом порядке для углубленного обследования, так и по неотложным показаниям при развитии обострения, декомпенсации заболевания.

Возраст больных варьировал от 27 до 72 лет (средний возраст пациентов составил $56,0 \pm 0,95$ лет), преобладали женщины (60,2 %).

Анализ возможных путей заражения показал, что самую многочисленную группу составляли больные, путь инфицирования которых установить не удалось (52,8 %). 58 человек, вероятно, были инфицированы во время парентеральных медицинских (37,4 %) и немедицинских (9,8 %) манипуляций. Парентеральные медицинские манипуляции включали переливания крови и ее компонентов, оперативные вмешательства, множественные инъекции лекарственных средств, лечение у стоматолога. При изучении анамнеза исключалось злоупотребление больными алкоголем.

Комплексное обследование включало в себя: клинический осмотр больного по органам и системам, общеклинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, исследование крови на специфические маркеры вирусных гепатитов в ИФА, молекулярно-биологические исследования крови с использованием ПЦР, УЗИ органов брюшной полости, , пункционную биопсию печени.

Для оценки тяжести цирроза печени использовалась классификация Чайлд-Пью (Pugh R. N. H., 1973), которая основывается на данных биохимических исследований (содержание билирубина, альбумина, протромбина) и клинических проявлениях (выраженность асцита и энцефалопатии). По суммарным показателям выделяют 3 группы: первая (компенсированный цирроз печени) - 5-6 баллов, вторая (субкомпенсированный цирроз печени) - 7-9 баллов, третья (декомпенсированный цирроз печени) - более 9 баллов.

Полученные данные депонировались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с применением оригинального пакета прикладных программ SPSS (фирмы Stat Soft Inc., USA). При этом

использовался ряд статистических методик: расчет числовых характеристик переменных, оценка значимости различий средних значений показателей с помощью t-критерия Стюдента, а также многофакторный корреляционный анализ для оценки направления, силы и значимости корреляционной связи между различными признаками.

Проведенный анализ клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных компенсированным HCV-циррозом установил, что эта стадия характеризуется признаками интоксикации (жалобы на общую слабость в 95% наблюдений, снижение аппетита в 60%), гепатоспленомегалией (72,3% - 71,4%), минимальным цитолитическим синдромом (повышение активности АлАТ у 85,7% в среднем до 2 N и АсАТ у 72,7% до 3 ТчГ), с коэффициентом де Ригиса > 1 , гипопротромбинемией (60%), слабо выраженным иммуновоспалительным синдромом, слабо выраженным преимущественно аутоиммунным воспалительным процессом в печени, с такими характерными признаками HCV-инфекции, как лимфоидные фолликулы, лимфоидные инфильтраты без некрозов гепатоцитов, мономорфность ядер гепатоцитов, очаговая средне- и крупнокапельная жировая дистрофия цитоплазмы гепатоцитов на фоне слабо выраженных регенераторных и фибропластических процессов в ткани печени.

Для субкомпенсированного HCV-цирроза характерны выраженные субъективные проявления заболевания (снижение аппетита в 86,6%, тошнота в 56,8%, тяжесть в правом подреберье в 75,0%), нарушение пигментного обмена (билирубинемия в 90,9%), гепато- и спленомегалия (88,6% и 81,8%), тенденция к анемии и тромбоцитопении (65,9% и 63,6%), слабо выраженный иммуновоспалительный синдром, умеренная портальная гипертензия, клинические проявления печеночной энцефалопатии 1-II стадии (в 100%), слабо выраженная активность воспалительного процесса в печени с нарастанием признаков внутريدолькового поражения ткани печени и

активацией фиброгенеза на фоне снижения активности аутоиммунного компонента воспаления.

При гистологии наблюдалось нарастание активности как воспалительного (за счет внутридольковых и перипортальных некрозов), так и компенсаторно-приспособительных процессов.

Также был проведен комплексный сравнительный и корреляционный анализ клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических показателей у пациентов с ХГС на стадии тяжелого фиброза и цирроза печени.

При изучении вирусологических показателей крови установлено, что РНК HCV выявлялась методом ПЦР у всех пациентов сравниваемых групп. В обеих группах достоверно преобладали 1Ь генотип возбудителя (тяжелый фиброз — 63,3 %, цирроз — 57,7 %). При этом наблюдался достоверно более высокий уровень репликативной активности вируса у больных без цирротической перестройки. Установленный факт снижения уровня репликативной активности вируса на фоне прогрессирования инфекционного процесса сегодня не находит полного объяснения и требует дальнейшего изучения [20; с. 91-95].

Морфологически прогрессировала декомпенсации функции печени происходило на фоне уменьшения удельного объема гепатоцитов в ткани печени ($r = -0,38$, $p < 0,01$), вследствие как нарастания степени выраженности некротических и дистрофических изменений, увеличения внутридольковых некрозов ($r = 0,45$, $p < 0,001$), появления полей некротизированных гепатоцитов ($r = 0,27$, $p < 0,05$), поражения эпителия желчных протоков ($r = 0,34$, $p < 0,05$) и, соответственно, увеличения числа желчных тромбов ($r = 0,45$, $p < 0,001$), более диффузного характера жировой дистрофии цитоплазмы гепатоцитов ($r = 0,30$, $p = 0,09$), так и увеличения удельного объема соединительной ткани ($r = 0,28$, $p < 0,05$) в связи активацией внутридолькового ($r = 0,46$, $p < 0,001$) и перипортального ($r = 0,50$, $p < 0,001$) компонентов фиброгенеза. Это сопровождалось появлением в печеночных дольках большого числа вновь

сформированных узких порто-портальных и порто- центральных септ ($r = -0,30$, $p < 0,05$), увеличением количества пациентов с выраженным внутридольковым фиброзом ($r = 0,25$, $p = 0,07$). Компенсаторно при этом в перипортальной соединительной ткани увеличивались удельные объемы желчных протоков ($r = 0,58$, $p < 0,001$) и сосудов ($r = 0,47$, $p < 0,001$), причем в большей степени за счет желчных протоков, что подтверждалось нарастанием соотношения удельных объемов желчных протоков и сосудов ($r = 0,38$, $p < 0,01$). Кроме того, по мере нарастания декомпенсации функции печени уменьшалась частота выявления морфологических признаков, характерных для HCV-инфекции - лимфоидных фолликулов ($r = -0,22$, $p = 0,11$), внутридольковых лимфоидных инфильтратов без некрозов гепатоцитов ($r = -0,45$, $p < 0,001$), реже встречались вакуолизированные ядра гепатоцитов ($r = -0,52$, $p < 0,001$), липофусциноз их цитоплазмы ($r = -0,20$, $p = 0,05$).

Компенсированный цирроз морфологически отличался от тяжелого фиброза наличием широких септ ($p < 0,05$), более высокой частотой обнаружения вакуолизированных ядер в гепатоцитах ($p < 0,01$), удельным объемом портальных трактов ($p < 0,001$) и более выраженной активацией внутрипортальных фибробластов, проявлявшейся нарастанием экспрессии α -ЭМА ($p < 0,05$).

При оценке различий морфологической картины у пациентов в группах с разной степенью декомпенсации функции печени необходимо указать, что, несмотря на то, что происходило изменение средних показателей большинства морфологических параметров, достоверное нарастание степени выраженности печеночной недостаточности до уровня субкомпенсации сопровождалось только увеличением частоты выявления узких септ ($p < 0,05$), нарастанием удельного объема желчных протоков ($p < 0,001$) и сосудов ($p < 0,001$) в перипортальной соединительной ткани, снижением числа вакуолизированных ядер гепатоцитов ($p < 0,01$).

Морфологически декомпенсированный цирроз печени отличался от субкомпенсированного выраженностью внутридольковых некрозов ($p < 0,01$), частотой поражения эпителия желчных протоков ($p < 0,05$), увеличением частоты выявления желчных тромбов в дольках печени ($p < 0,01$), снижением частоты внутридольковых лимфоидных инфильтратов без некрозов гепатоцитов ($p < 0,05$), активацией внутридолькового ($p < 0,05$) и перипортального ($p < 0,05$) фиброгенеза.

Более существенные различия были получены при сравнении морфологии декомпенсированного и компенсированного циррозов. Кроме выше перечисленных различий при декомпенсированном циррозе достоверно уменьшался удельный объем гепатоцитов ($p < 0,01$), нарастали удельные объемы соединительной ткани ($p < 0,05$), желчных протоков ($p < 0,001$) и сосудов ($p < 0,001$) в портальных трактах, отношение удельного объема желчных протоков к удельному объему соединительной ткани ($p < 0,01$), увеличивалась частота выявления пролиферирующих желчных протоков ($p < 0,05$), реже встречались широкие септы ($p < 0,05$), вакуолизированные ядра гепатоцитов ($p < 0,001$).

Таким образом, нарастание степени тяжести патологического процесса определялось усилением некротических процессов в ткани печени с параллельной активацией компенсаторных процессов и фиброгенеза, в основном за счет перипортального и внутридолькового компонентов

Эффективность транзиторной эластографии

Количество ТЭ, выполняемых в НИИ вирусологии ежегодно увеличивается. В отличие от предыдущих исследований [140; с. 1083-1089,155; с. 1470-1480,156; с. 564-570,227; с. 10-116] наши данные 'в реальных условиях' подчеркивают важность соблюдения рекомендованных критериев валидности производителя (≥ 10 успешного получения данных, показатель эффективности $\geq 60\%$ и МР/Ср. значение $< 30\%$). Соблюдение критериев (и, в частности, показатель эффективности $\geq 60\%$) приводит к значительно большей взаимосвязи с определением стадии фиброза печени и

значительно повышенной точности отрицательного ИПП при исключении значительного (с использованием порогового значения ИПП>8 кПа, ОПЗ 84%), и выраженного фиброза печени (ОПЗ 100%). Максимальное увеличение способности достигать действительного ИПП происходит при первых 10 сканированных изображениях, выполненных оператором, и впоследствии, показатель действительности все больше увеличивается, хоть и очень медленно. Данное исследование указывает на то, что перед началом использования ТЭ в клинической практике, неопытные специалисты должны пройти обучение для понимания клинических проявлений критериев валидности ИПП, и должны выполнить, как минимум, 10 наблюдаемых сканирований перед началом самостоятельного использования ТЭ. Наши данные показывают, что невозможность соблюдения критериев валидности ИПП повышает риск избыточного толкования ИПП>8 кПа и неверной классификации пациентов как имеющих значительный фиброз, у пациентов без фиброза. Кроме того, после получения недействительного ИПП<8 кПа клинические врачи рискуют ошибочно заверить 7% пациентов со скрытым выраженным фиброзом (Шкала Ishak 5-6). В отличие от этого, при выполнении действительного ИПП, клинические врачи (на уровне консультанта или врача-ординатора) могут исключить значительный фиброз, и в значительной степени, выраженный фиброз при высокой степени достоверности [19; с. 38-44]. В нашем случае, при использовании порогового значения 8 кПа с действительным ИПП, мы можем уверенно исключить значительный и выраженный фиброз (анализ чувствительности по Шкале Ishak >2 = 86%; Шкала Ishak 5-6 = 100% и ОПЗ по Шкале Ishak >2 = 84%; Шкала Ishak 5-6 = 100%) также эффективно, как и данные, представленные в крупных перспективных исследованиях [54; с. 59-68,84; с. 403-408,116; с. 628-634], исследованиях медицинских сестер [146; с. 749-754] и недавних мета-анализах [86; с. 960-974,204; с. 744-753,218; с. 2505-2513]. Для снижения количества ложноположительных ИПП, прежде всего, при поддержке возможности исключения выраженного фиброза (т.е. ОПЗ 100%), может

быть принято пороговое значение 10 кПа. Даже путем увеличения действительного порогового значения ИПП в дальнейшем, наше представленное количество ложноположительных (переоцененных ИПП) перевесит ИПП, недавно представленных в мета-анализе крупных 40 исследований, выполненных Tsochatzis и др. [218; с. 2505-2513]. Возможным объяснением высокого числа ложноположительных заключений в нашем исследовании может являться неизбежное влияние смещения выбора, которое сопровождает принятие клинических решений «в реальных условиях». Например, в случае, когда у клинического врача имеется небольшое клиническое подозрение на запущенное заболевание (на основании других клинических данных), он/она, скорее всего, приступит к биопсии печени в случае непредвиденных высоких ИПП, по сравнению с ожидаемыми (подтверждающими) низкими ИПП. Более того, из-за временных ограничений, установившейся практикой является применение измеренного индекса массы тела (пороговое значение 30 кг/м^2 [156; с. 564-570] для определения точной пробы для использования, вместо измерения расстояния от кожи до капсулы (которое использовалось в предыдущих исследованиях). Это может привести к неподходящему использованию М-зонда в случаях с подкожным жиром $>2,5 \text{ см}$ (несмотря на индекс массы тела $<30 \text{ кг/м}^2$) и, следовательно, завышенной оценке ИПП, как сообщалось ранее на примере М-зонда [193; с. 971-976]. При этом, такое ограничение должно быть устранено при будущей оценке после внедрения аппарата Fibroscan® 502 Touch, который автоматически сообщает оператору о размере используемого зонда. Как и во всех исследованиях, в которых используется биопсия печени для оценки эффективности ТЭ, необходимо учитывать согласованность заключений различных исследователей и ошибки выборочного исследования при определении стадии фиброза [43; с. 1400-1402]. Ввиду объема выборки нашего гетерогенного когортного исследования, использованные пороговые значения ИПП для значительного/выраженного фиброза были обобщенными [146; с. 749-

754,182; с. 1098-1103,204; с. 744-53], а не характерными для отдельной причины заболевания и/или использования зонда. В клинической практике Великобритании, все еще требуется подтверждение правильности пороговых значений, характерных для заболевания и зонда. Важно понять, что определяет соответствующее обучение ТЭ до начала широкого включения в клиническую практику Великобритании (включая возможность оценки по месту жительства) [146; с. 749-754]. Предыдущие исследования на базе больницы показали различные степени опыта работы оператора, требуемые для достижения последовательных и действительных показаний ИПП (требуемый диапазон от 20 до >500 ИПП) [43; с. 1400-1402,52; с. 828-835,116; с. 628-634,139; с. 483-487]. Наша статистическая модель указывает на то, что первичный период обучения должен включать в себя, как минимум, 10 процедур, при стабильной степени стабильности действительных показателей ИПП путем 50 исследований. В дополнение, наше исследование впервые в клинической практике подчеркивает, что соблюдение рекомендованных критериев валидности ИПП (успешное получение данных ≥ 10 , показатель эффективности $\geq 60\%$ и МР/Ср. значение $< 30\%$) обеспечивает наилучшую диагностическую точность, в отличие от несоблюдения данных 3-х критериев. По этой причине, мы настоятельно рекомендуем предоставить руководство по действующим критериям валидности ИПП в первоначальной программе обучения. Тем не менее, перспективное исследование требуется для полной оптимизации критериев валидности ИПП и понимания, какие из 3-х компонентов являются ключевыми в клинической практике. Из-за документально подтвержденных методологических проблем в сравнении ТЭ с гистологическим фиброзом в клинической практике [43; с. 1400-1402], будущие исследования должны быть ориентированы на влияние критериев валидности ИПП (и измененных версий [44; с. 58-67]) на значение ТЭ при прогнозировании клинических случаев (т.е. печёночная недостаточность, печёночно-клеточный рак, смерть, и т.д.).

Таким образом, наше исследование показывает, что для ТЭ требуется минимальное обучение (≥ 10 наблюдаемых ИПП), а его действительность является полезным средством для исключения выраженного фиброза печени в повседневной клинической практике. Для обеспечения диагностической точности ИПП, критерии валидности производителя должны соблюдаться в любое время и внедряться в программу обучения. До тех пор, пока перспективные данные будут доступны в клинической практике, положительное ИПП (≥ 8 кПа) должно толковаться с осторожностью при отсутствии признаков хронического заболевания печени, а клиническая интуиция врача должна влиять на принятие решения относительно выполнения будущих исследований и/или мониторинга.

Зависимость проявления циррозов и генетического полиморфизма

По мере обнаружения увеличения связей генетических полиморфизмов с болезнями человека, возможность указания на то, что специфические полиморфизмы приводят к изменению функции или уровню генного продукта, является важной.

Имеется свидетельство функциональной связи между IL28B и ВГС. В отличие от данных для ВГС, генотип IL28B не прогнозирует риск фиброза или печёчно-клеточного рака у пациентов с циррозом, связанным с инфекцией гепатита В (ВГВ), алкоголем или жировой болезнью печени. Кроме того, пациенты с циррозом, связанным с ВГС, скорее всего, будут иметь генотип Т/Т, в отличие от пациентов с циррозом, связанным с ВГВ [75; с. 716-722, 160; с. 1548-1557]. Несмотря на неуточненность интерферонов, тип III, наши данные указывают на уникальное взаимодействие ВГС.

В то время как генотип IL28B без C/C был связан с повышенной степенью клинической декомпенсации в одномерном анализе и в модели, скорректированной на возраст, пол, и расу, мы не обнаружили независимой связи в многомерной модели пропорциональных рисков Кокса, которая включала в себя основной альбумин, тромбоциты и общий билирубин. Это удивительно, с учетом недавнего исследования, демонстрирующего

повышенную степень клинической декомпенсации у пациентов с генотипом С/С IL28В, в сравнении с генотипом без С/С в когортной группе «Долговременная противовирусная терапия гепатита С против цирроза» (HALT-C) [160; с. 1548-1557]. Различия в наших результатах могут быть вызваны различиями в частоте генотипов между когортными группами: исследование HALT-C включало в себя только предыдущих пациентов без ответа на лечение пегилированным интерфероном и рибавирином, у которых была более высокая распространенность генотипов без С/С. Как и предполагалось, вследствие этого, в нашей когортной группе было более высокое соотношение пациентов с генотипом IL28В С/С, в сравнении с популяцией HALT-C (39% против 10%). Учитывая связь между генотипом IL28В и клинической декомпенсацией, мы обнаружили в одномерных моделях, скорректированных на возраст, пол и расу, что возможно наше исследование не поддерживалось для выявления различий в степенях клинической декомпенсации между двумя группами в многомерной модели. Также возможно, что было смешивание между генотипом IL28В и прочими ОП, или было соответствие между основными данными лабораторных анализов и генотипом IL28В. Неясно, почему мы обнаружили связь между генотипом без С/С и клинической декомпенсацией в одномерном анализе, учитывая, что Noureddin и его коллеги обнаружили С/С в качестве неблагоприятного генотипа.

В целом, не ясно, есть ли у генотипа IL28В какая-либо прогностическая значимость вне элиминации вируса в процессе хронического ВГС. При этом, такое действие может не распространяться на более поздние стадии хронической инфекции ВГС. Для ответа на этот важный вопрос, требуются дальнейшие исследования.

Есть несколько причин того, что выделение групп риска пациентов с хроническим ВГС является резульативной целью, несмотря на тот факт, что у большинства пациентов с хроническим ВГС не развивается цирроз. Во-первых, цирроз представляет собой основную проблему общественного

здравоохранения со значительной заболеваемостью и смертностью. В мировом масштабе, насчитывалось 1,03 миллиона смертей из-за цирроза и 752 000 смертей от печёчно-клеточного рака в 2010 г. в Соединенных Штатах, цирроз и хроническое заболевание печени содействовали свыше 30 000 смертей, или 1,3% всех смертей в 2009 г. (Heron, 2012 г.). Мы акцентируем наше внимание на обосновании хронического ВГС, поскольку ВГС является основным фактором, способствующим смертности из-за хронического заболевания печени. В Соединенных Штатах, 26% смертей от цирроза и 28% смертей от печёчно-клеточного рака вызваны ВГС (Cowie, 2013 г.). Насчитывается приблизительно 2,3 миллионов пациентов, зараженных гепатитом С в Соединенных Штатах (Ditah, 2013г.), а хронический ВГС служит наиболее частой причиной смерти, связанной с заболеванием печени и пересадкой печени в Соединенных Штатах (Charlton, 2001 г.).

Вторым аргументом для выделения групп риска является то, что пациенты с циррозом, связанным с ВГС, имеют более неблагоприятный прогноз в отличие от пациентов с менее запущенным фиброзом, указывая на преимущества определения и лечения пациентов до развития цирроза. После установления диагноза цирроза, пациенты продолжают подвергаться риску печёчно-клеточного рака и декомпенсированного цирроза, который характеризуется асцитом, кровотечением из варикозно расширенных вен или печёчной энцефалопатией. После возникновения декомпенсированного заболевания, выживание значительно уменьшается, со среднего значения 12 лет до 2 лет (D'Amico, 2006 г.). Выживание 1 и 5 лет после первого эпизода декомпенсации составляет примерно 81,8 и 50,8 %, соответственно (Planas, 2004 г.).

В-третьих, увеличивается распространенность ВГС. Возможные способствующие факторы этой тенденции включают в себя потребление внутривенных наркотиков среди молодежи, а также новые диагнозы у людей старшего возраста, которые употребляли наркотики в далеком прошлом. В

последнее время, Центры контроля и профилактики заболеваний рекомендуют выполнить скрининг на наличие ВГС когортной группы всех лиц, родившихся между 1945-1965 гг. (ЦКПЗ, 2012 г.); рекомендация была санкционирована Американской рабочей группой по профилактическим мероприятиям (Moyer, 2013 г.). Несколько исследований подкрепили важность рекомендаций ЦКПЗ. Недавнее исследование свыше 200 000 взрослых пациентов нуждающихся в первичной медицинской помощи показало, что около 17 000 были исследованы на наличие антител ВГС, и три четверти пациентов с положительным результатом, которые родились во время 1945-1965 гг. (Yartel, 2013 г.). Другое исследование свыше 5 миллионов ветеранов показало, что для 64%, рожденных между 1945-1965 гг., был выполнен скрининг на наличие ВГС, из которых у 13,5% был положительный результат по антителам ВГС, а у 10,3% был положительный результат по РНК ВГС (Backus, 2013г.). Наличие запущенного фиброза или цирроза при диагностировании гепатита С, не является необычным проявлением. Одно недавнее исследование свыше 6 000 пациентов, у которых впервые бы выявлен хронический ВГС, показало, что у 11% был цирроз во время постановки диагноза ВГС (Moorman, 2013 г.).

Возрастающая распространенность ВГС возлагает повышенную нагрузку на гастроэнтерологов и гепатологов, которые могут не справиться с внимательным наблюдением за каждым инфицированным пациентом. Обнаружение инфицированных пациентов предоставляет возможности для лечения, скрининга печёчно-клеточного рака, и внимательного последующего наблюдения для контроля осложнений у пациентов с циррозом. Выделение группы риска с использованием генетических и клинических данных может позволить врачам первичной медицинской помощи наблюдать за пациентами с меньшим риском, а пациенты с высоким риском могут чаще наблюдаться у гепатолога. Благодаря этому, услуги специалистов узкой специализации, которые уже наблюдают за крупными

группами пациентов в областях медицины, обеспеченных ресурсами, могут использоваться более эффективным и благоприятным способом.

Возможным контраргументом для вышесказанного является то, что более новые, более эффективные режимы лечения ВГС уменьшат бремя заболевания и сократят результаты исследования выделения групп риска [12; с. 52-62]. Надо признать, что новые методы лечения гепатита С уже всецело используются в практике лечения, препараты прямого противовирусного действия совершили переворот в лечении ВГС, вызывая быстрое уменьшение РНК ВГС и высокую степень серонегативной реакции РНК (Lawitz, 2013 г.).

Тем не менее, данная картина, пока она благоприятная, является обманчивой. Многие пациенты не имеют доступа к новым полностью пероральным режимам лечения из-за их стоимости. Более того, риск возникновения печёчно-клеточного рака остается даже после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Недавно представленный мета-анализ показал, что у 1,001 пациентов с УВО и образованием мостика фиброза или цирроза, у 8,5% развился печёчно-клеточный рак в течение 8 лет накопленного времени последующего наблюдения, с учетом остаточного ежегодного риска 1% (VanderMeer, 2013 г.). Другое исследование показало устранение кумулятивной заболеваемости печёчно-клеточным раком в 12,4% через 7 лет последующего наблюдения пациентов с ВГС (Kurosaki, 2013 г.). Следовательно, разработка средства выделения групп риска в эру радикального лечения ВГС, должна представлять важность для экономически-эффективного управления остаточным риском печеночных осложнений у пациентов с запущенным ВГС. Оно может состоять из интенсивного скрининга на наличие печёчно-клеточного рака и варикозного расширения вен, а также реализации химиопрофилактических стратегий (рассмотрено в Singh, 2014 г.).

При анализе распределения диких и мутированных типов генетического полиморфизма мы обнаружили значительно большую дискордантность в распределение нежели как при моноинфекции ВГС

(статья тезис Усмановой), которая не превышала обычно 1%. В данном случае дискордантность была отмечена в 13 (11,8%) случаях.

Цель исследования заключалась в определении связи между генотипом СС и ТТ-полиморфизмов rs12979860 и rs8099917 гена IL28B и повышенным риском развития цирроза, связанного с ВГС инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Данная когорта пациентов особенно интересна в свете ускорения естественного течения заболевания печени, связанного с HCV инфекцией [2; с. 76-79,145; с. 1467-1471, 213; с. 706-717,224; с. 247-252]

Фиброз печени у пациентов с хроническим гепатитом С, как полагают, является результатом иммуно-опосредованных явлений, а не прямым следствием цитопатического эффекта репликации ВГС [179; с. 1-6]

Повышенная внутрипеченочная экспрессия мРНК провоспалительных цитокинов (т.е. IFN- γ , регулируемый посредством активации нормального Т-клеток, макрофагального воспалительного белка-1 α и индуцируемого интерфероном белка-10) была обнаружена при коинфекции ВИЧ и ВГС по сравнению с пациентами с ВГС-моноинфекцией [3; с. 103-106,13; с. 46-49, 22; с. 22-28,126; с. 203-210]

Интересно, что у большинства пациентов с СС-генотипом IL28B отмечается более интенсивный воспалительный процесс в печени по сравнению с не-СС генотипами [24; с. 439-443], которое в конечном счете ускоряет повреждение печени и фиброгенез [14; с. 65-67,134; с. 829-841].

В исследовании Barreiro et al (2011) было обнаружено, что у пациентов с СС-генотипом IL28B отмечался более высокий уровень АЛТ, чем у носителей не-СС генотипа. Это может косвенно отражать усиленный устойчивый иммунный ответ против гепатоцитов, инфицированных HCV [18; с. 33-40,128; с. 1131-1133]. Также в этом исследовании было показано, что у пациентов с СС-генотипом отмечалась большая вероятность развития цирроза по сравнению с не-СС генотипом. В нашем исследовании мы не отметили статистически значимые различия в уровнях АЛТ, равно как и вероятность развития цирроза. В нашем исследовании мы отметили более

скорое развитие цирроза печени и время выявления цирроза у пациентов с не-СС генотипом.

Однако имеются некоторые ограничения исследования. Так время заражения вирусным гепатитом С устанавливалось на основании данных больного и не всегда могло быть подтверждено документально. Определение цирроза проводилось с помощью УЗИ, более информативно было бы использовать фиброскан.

Тем не менее исследование показало зависимость развития цирроза печени от генотипа полиморфизма и увеличение репрезентативности выбор за счет её увеличения позволит выявить закономерность в частоте распространения цирроза печени

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина цирроза печени класса А по Чайлд-Пью не характеризуются специфическими клиническими и лабораторными показателями, однако нарастание в динамике слабости в $79,7 \pm 5,3\%$ и утомляемости в $55,9 \pm 6,5\%$, нарастание уровня билирубина крови свыше $144,2 \pm 24,8$ мкмоль/л и ГГТП $123,7 \pm 33,2$ ед./л могут рассматриваться как диагностические критерии прогрессирования фиброза.
2. Методы диагностики показали информативность транзиторной эластографии в 66,7% случаев, а M2BP – в 85,8% случаев, что указывает о возможности использования этих методов как прогностических показателей определения фиброза печени.
3. Диагностика фиброза печени методом определения сывороточных маркеров M2BPGi является более точным (погрешность метода составила 14,2% против 33,3%) по сравнению с транзиторной эластографией.
4. Отмечается снижение показателей M2BP в динамике лечения у всех пациентов, общий показатель снижения по отношению к исходному варьировал до 80%, что даёт возможность использования данного маркёра как прогностический в динамике лечения.
5. Генотип IL28B является прогнозирующим фактором риска фиброза у пациентов с коинфекцией: генетический полиморфизм определяет скорость развития цирроза, сокращая время его формирования почти вдвое ($4,5 \pm 1,5$ лет и $11,56 \pm 0,89$ лет при не-СС и СС генотипе полиморфизма rs12979860 соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение сывороточного маркера M2BP как диагностического маркера фиброза и прогностического маркера оценки эффективности лечения при циррозах печени класса А по Чальд-Пью HCV-этиологии рекомендуется для более широкого использования в практическом здравоохранении.

2. Разработанный алгоритм ранней диагностики циррозов печени класса А по Чайлд-Пью HCV-этиологии, будет способствовать более эффективному ведению пациентов с циррозом печени и своевременно прогнозировать вероятность ухудшения состояния больных.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдукадырова М. А., Хикматуллаева А. С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах и его лечение // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент. – 2018. № 5. –С. 11-19.
2. Абдукадырова М. А., Хикматуллаева А. С. Использование полиморфизма генов в прогнозировании предрасположенности к определенным заболеваниям, исходам и приверженности к лечению // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент. – 2012. № 6. –С. 76-79.
3. Арипходжаева Ф. А., Печеницына Т. В. Некоторые аспекты интерферогенеза при моно- и микстгепатитах В и С // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. – 2008. № 4. –С. 103-106.
4. Артемова М. Г., Абдурахманов Д. Т. Генетические аспекты криоглобулинемического васкулита при хроническом гепатите С // Терапевтический архив. - М. – 2017. –Т. 89, № 4. –С. 110-114.
5. Бакиева Ш. Р., Рахимова В. Ш. Эндокринные заболевания встречающиеся при вирусном гепатите С, как внепеченочные проявления // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент., – 2018. № 2. –С. 4-8.
6. Бакулин И. Г., Абациева М. П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени: обзор. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. - М. – 2017. - Т. 20, № 2. - С. 107-112.
7. Балашова А., Романова В., [и др.]. Неинвазивные методы диагностики фиброза печени и их использование в клинической практике // Врач. - М. – 2014. № 10. –С. 85-88.
8. Булатова И. А., Щёктова А. П., [и др.]. Неинвазивная оценка степени выраженности фиброза печени и значение полиморфизма гена гиалуроновой кислоты при хроническом гепатите С // Клиническая лабораторная диагностика. - М. – 2015. –Т. 60, № 3. –С. 18-21.

9. Васильев С., Попова Л., Константинов Д. Анализ результатов пятилетнего комплексного лечения больных хроническим гепатитом С при выраженном фиброзе печени и цитопении // Врач. - М. – 2017. № 11. –С. 74-78.
10. Дворяковская Г. М., Ивлева С. А., [и др.]. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами // Российский педиатрический журнал. - М. – 2013. № 2. –С. 31-38.
11. Закирходжаев Ш. Я., Азимова С. Б. Диагностическая значимость клинико-биохимических и генетических маркеров при хроническом гепатите С // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. – 2018. № 1. –С. 99-101.
12. Ивашкин В. Т., [и др.]. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального досутпа // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - М. – 2017. –Т. 27, № 6. –С. 52-62.
13. Иноятова Ф. И., Икрамова Н. А. Взаимосвязи пептидов гепсидин-25, ИЛ-1, ИЛ-6 С маркерным профилем HBV у детей, больных хроническим вирусным гепатитом на фоне анемии воспаления // Журнал теоретической и клинической медицины. - Ташкент. – 2018. № 6. –С. 46-49.
14. Каримов Х. Я., Азимова С. Б. Влияние генетического полиморфизма изоферментов цитохрома P450 на течение HCV-инфекции // Вестник Ташкентской Медицинской Академии. - Ташкент. – 2017. № 4. –С. 65-67.
15. Мегроян А. А., [и др.]. Эластометрия с применением форсированного импульса акустической радиации (ARFI-эластометрия) при хронических вирусных гепатитах // Медицинская визуализация. - М. – 2017. –Т. 21, № 5. –С. 82-93.

16. Николаева Л. И., Сапронов Г. В., Куприянов В. В., и др. Анализ взаимосвязи между стадиями фиброза печени и вирусологическими, иммунологическими и некоторыми генетическими показателями пациентов с хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. - М. – 2017. –Т. 15, № 4. –С. 42-48.
17. Семенова И. В., Понежева Ж. Б., Малеев В. В. Современные представления о фиброзе печени и его маркерах // Эпидемиология и инфекционные болезни. - М. – 2015. № 2. –С. 33-40.
18. Соколова М. В., [и др.]. Влияние аллельных вариантов генов эндотелиальной дисфункции и системы свертывания крови на клинические проявления криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - М. – 2018. –Т. 28, № 1. –С. 33-40.
19. Стукова Н. Ю., [и др.]. Оценка риска развития осложнений цирроза печени различной этиологии при использовании ультразвуковой эластографии печени // Терапевтический архив. - М. – 2017. –Т. 89, № 2. –С. 38-44.
20. Таджиев Б. М., [и др.]. Особенности клинико-лабораторных показателей при HCV- инфекции в зависимости от генотипа вируса // Педиатрия. - Ташкент. – 2018. № 4. –С. 91-95.
21. Хайруллина А. Х., [и др.]. Влияние вирусной нагрузки на показатели липопероксидации и антиоксидантной защиты при хроническом вирусном гепатите С // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент,. – 2017. № 2. –С. 249-253.
22. Шмагель К. В., [и др.]. Причины активации Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С // Терапевтический архив. - М. –Т. 88, № 11. –С. 22-28.
23. Юсупалиева Г. А., Иноятова Ф. И. Роль современных технологий ультразвуковых исследований в диагностике хронических вирусных

гепатитов у детей // Терапевтический вестник Узбекистана. - Ташкент. – 2016. № 1. – С. 132-135.

24. Abe H., Ochi H., Maekawa T., Hayes C. N., Tsuge M., Miki D., Mitsui F., Hiraga N., Imamura M., Takahashi S., Ohishi W., Arihiro K., Kubo M., Nakamura Y., Chayama K. Common variation of IL28 affects gamma-GTP levels and inflammation of the liver in chronically infected hepatitis C virus patients // J Hepatol. – 2010. – Sep. – T. 53, № 3. – С. 439-443.
25. Addolorato G., Leggio L., Ferrulli A., Cardone S., Vonghia L., Mirijello A., Abenavoli L., D'Angelo C., Caputo F., Zambon A., Haber P. S., Gasbarrini G. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study // Lancet. – 2007. – Dec 8. – T. 370, № 9603. – С. 1915-1922.
26. Adebajo C. O., Talwalkar J. A., Poterucha J. J., Kim W. R., Charlton M. R. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis // Liver Transpl. – 2012. – Mar. – T. 18, № 3. – С. 323-331.
27. Alisi A., de Vito R., Monti L., Nobili V. Liver fibrosis in paediatric liver diseases // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – С. 259-268.
28. Amann T., Bataille F., Spruss T., Muhlbauer M., Gabele E., Scholmerich J., Kiefer P., Bosserhoff A. K., Hellerbrand C. Activated hepatic stellate cells promote tumorigenicity of hepatocellular carcinoma // Cancer Sci. – 2009. – Apr. – T. 100, № 4. – С. 646-653.
29. Andersen S., Tarnow L., Rossing P., Hansen B. V., Parving H. H. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // Kidney Int. – 2000. – Feb. – T. 57, № 2. – С. 601-606.

30. Andersson K. L., Salomon J. A., Goldie S. J., Chung R. T. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2008. – Dec. – T. 6, № 12. – C. 1418-1424.
31. Audsley J., Robson C., Aitchison S., Matthews G. V., Iser D., Sasadeusz J., Lewin S. R. Liver Fibrosis Regression Measured by Transient Elastography in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Hepatitis B Virus (HBV)-Coinfected Individuals on Long-Term HBV-Active Combination Antiretroviral Therapy // *Open Forum Infect Dis.* – 2016. – Jan. – T. 3, № 1. – C. ofw035.
32. Azuma T., Matayoshi Y., Nagase Y., Oshi M. Neutrophil number after interferon-alfa treatment is an independent predictive marker of overall survival in metastatic renal cell carcinoma // *Clin Genitourin Cancer.* – 2012. – Sep. – T. 10, № 3. – C. 180-184.
33. Azzoni L., Foulkes A. S., Papasavvas E., Mexas A. M., Lynn K. M., Mounzer K., Tebas P., Jacobson J. M., Frank I., Busch M. P., Deeks S. G., Carrington M., O'Doherty U., Kostman J., Montaner L. J. Pegylated Interferon alfa-2a monotherapy results in suppression of HIV type 1 replication and decreased cell-associated HIV DNA integration // *J Infect Dis.* – 2013. – Jan 15. – T. 207, № 2. – C. 213-222.
34. Bader T. The myth of statin-induced hepatotoxicity // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – May. – T. 105, № 5. – C. 978-980.
35. Barlow C. F., Priebe C. J., Mulliken J. B., Barnes P. D., Mac Donald D., Folkman J., Ezekowitz R. A. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy // *J Pediatr.* – 1998. – Mar. – T. 132, № 3 Pt 1. – C. 527-530.
36. Bataller R., Rombouts K., Altamirano J., Marra F. Fibrosis in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – C. 231-244.

37. Bavu E., Gennisson J. L., Couade M., Bercoff J., Mallet V., Fink M., Badel A., Vallet-Pichard A., Nalpas B., Tanter M., Pol S. Noninvasive in vivo liver fibrosis evaluation using supersonic shear imaging: a clinical study on 113 hepatitis C virus patients // *Ultrasound Med Biol.* – 2011. – Sep. – T. 37, № 9. – C. 1361-1373.
38. Bernard B., Grange J. D., Khac E. N., Amiot X., Opolon P., Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a meta-analysis // *Digestion.* – 1998. – Jul. – T. 59 Suppl 2. – C. 54-57.
39. Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis // *J Hepatol.* – 2014. – May. – T. 60, № 5. – C. 910-912.
40. Bian Z., Miao Q., Zhong W., Zhang H., Wang Q., Peng Y., Chen X., Guo C., Shen L., Yang F., Xu J., Qiu D., Fang J., Friedman S., Tang R., Gershwin M. E., Ma X. Treatment of cholestatic fibrosis by altering gene expression of *Cthrc1*: Implications for autoimmune and non-autoimmune liver disease // *J Autoimmun.* – 2015. – Sep. – T. 63. – C. 76-87.
41. Bonnard P., Lescure F. X., Amiel C., Guiard-Schmid J. B., Callard P., Gharakhanian S., Pialoux G. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count // *J Viral Hepat.* – 2007. – Nov. – T. 14, № 11. – C. 806-811.
42. Bosch J. Towards the non-invasive diagnosis of cirrhosis: the nuts-cirrhosis connection // *J Hepatol.* – 2009. – Jan. – T. 50, № 1. – C. 4-6.
43. Boursier J., Cales P. Clinical interpretation of Fibroscan(R) results: a real challenge // *Liver Int.* – 2010. – Nov. – T. 30, № 10. – C. 1400-1402.
44. Boursier J., de Ledinghen V., Zarski J. P., Fouchard-Hubert I., Gallois Y., Oberti F., Cales P., multicentric groups from Sniff V., studies A. H. E. F. Comparison of eight diagnostic algorithms for liver fibrosis in hepatitis C: new algorithms are more precise and entirely noninvasive // *Hepatology.* – 2012. – Jan. – T. 55, № 1. – C. 58-67.

45. Brossart P., Grunebach F., Stuhler G., Reichardt V. L., Mohle R., Kanz L., Brugger W. Generation of functional human dendritic cells from adherent peripheral blood monocytes by CD40 ligation in the absence of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Blood*. – 1998. – Dec 1. – T. 92, № 11. – C. 4238-4247.
46. Bruix J., Sherman M., American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology*. – 2011. – Mar. – T. 53, № 3. – C. 1020-1022.
47. Cacalano G., Farinas I., Wang L. C., Hagler K., Forgie A., Moore M., Armanini M., Phillips H., Ryan A. M., Reichardt L. F., Hynes M., Davies A., Rosenthal A. GFRalpha1 is an essential receptor component for GDNF in the developing nervous system and kidney // *Neuron*. – 1998. – Jul. – T. 21, № 1. – C. 53-62.
48. Cacopardo B., Rita Pinzone M., Palermo F., Nunnari G. Changes in serum Interleukin-33 concentration before and after treatment with pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1b infection // *Hepat Mon*. – 2012. – Dec. – T. 12, № 12. – C. e7611.
49. Cales P., Henrion J., Pascal J. P., Valla D., Lapuelle J., Lunel F., Poynard T., Doffoel M. [Proposition of a code of ethics in clinical research] // *Gastroenterol Clin Biol*. – 1998. – Feb. – T. 22, № 2. – C. 121-126.
50. Cassinotto C., Lapuyade B., Mouries A., Hiriart J. B., Vergniol J., Gaye D., Castain C., Le Bail B., Chermak F., Foucher J., Laurent F., Montaudon M., De Ledinghen V. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan(R) // *J Hepatol*. – 2014. – Sep. – T. 61, № 3. – C. 550-557.
51. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – C. 291-303.
52. Castera L., Foucher J., Bernard P. H., Carvalho F., Allaix D., Merrouche W., Couzigou P., de Ledinghen V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year

- prospective study of 13,369 examinations // *Hepatology*. – 2010. – Mar. – T. 51, № 3. – C. 828-835.
53. Castera L., Le Bail B., Roudot-Thoraval F., Bernard P. H., Foucher J., Merrouche W., Couzigou P., de Ledinghen V. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores // *J Hepatol*. – 2009. – Jan. – T. 50, № 1. – C. 59-68.
54. Castera L., Vergniol J., Foucher J., Le Bail B., Chanteloup E., Haaser M., Darriet M., Couzigou P., De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // *Gastroenterology*. – 2005. – Feb. – T. 128, № 2. – C. 343-350.
55. Castera L., Winnock M., Pambrun E., Paradis V., Perez P., Loko M. A., Asselineau J., Dabis F., Degos F., Salmon D. Comparison of transient elastography (FibroScan), FibroTest, APRI and two algorithms combining these non-invasive tests for liver fibrosis staging in HIV/HCV coinfecting patients: ANRS CO13 HEPAVIH and FIBROSTIC collaboration // *HIV Med*. – 2014. – Jan. – T. 15, № 1. – C. 30-39.
56. Chang T. S., Wu Y. C., Tung S. Y., Wei K. L., Hsieh Y. Y., Huang H. C., Chen W. M., Shen C. H., Lu C. H., Wu C. S., Tsai Y. H., Huang Y. H. Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – Jun. – T. 110, № 6. – C. 836-844; quiz 845.
57. Charlton M., Everson G. T., Flamm S. L., Kumar P., Landis C., Brown R. S., Jr., Fried M. W., Terrault N. A., O'Leary J. G., Vargas H. E., Kuo A., Schiff E., Sulkowski M. S., Gilroy R., Watt K. D., Brown K., Kwo P., Pungpapong S., Korenblat K. M., Muir A. J., Teperman L., Fontana R. J., Denning J., Arterburn S., Dvory-Sobol H., Brandt-Sarif T., Pang P. S., McHutchison J. G., Reddy K. R., Afdhal N., Investigators S.-. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus

- Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease // *Gastroenterology*. – 2015. – Sep. – T. 149, № 3. – C. 649-659.
58. Chen L. T., Chen M. F., Li L. A., Lee P. H., Jeng L. B., Lin D. Y., Wu C. C., Mok K. T., Chen C. L., Lee W. C., Chau G. Y., Chen Y. S., Lui W. Y., Hsiao C. F., Whang-Peng J., Chen P. J., Disease Committee of Adjuvant Therapy for Postoperative Hepatocellular Carcinoma T. C. O. G. N. H. R. I. Z. T. Long-term results of a randomized, observation-controlled, phase III trial of adjuvant interferon Alfa-2b in hepatocellular carcinoma after curative resection // *Ann Surg*. – 2012. – Jan. – T. 255, № 1. – C. 8-17.
59. Cherian T., Okwo-Bele J. M. The decade of vaccines global vaccine action plan: shaping immunization programmes in the current decade // *Expert Rev Vaccines*. – 2014. – May. – T. 13, № 5. – C. 573-575.
60. Chon Y. E., Choi E. H., Song K. J., Park J. Y., Kim D. Y., Han K. H., Chon C. Y., Ahn S. H., Kim S. U. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis // *PLoS One*. – 2012. – T. 7, № 9. – C. e44930.
61. Chow W. C., Boyer N., Pouteau M., Castelnau C., Martinot-Peignoux M., Martins-Amado V., Degos F., Maghinici C., Sinigre M., Benhamou J. P., Degott C., Erlinger S., Marcellin P. Re-treatment with interferon alfa of patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 1998. – Apr. – T. 27, № 4. – C. 1144-1148.
62. Christensen P. B., Krarup H. B., Laursen A. L., Madsen P. H., Pedersen C., Schlichting P., Orholm M., Ring-Larsen H., Bukh J., Krogsgaard K. Negative HCV-RNA 2 weeks after initiation of treatment predicts sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C // *Scand J Gastroenterol*. – 2012. – Sep. – T. 47, № 8-9. – C. 1115-1119.
63. Colhoun H. M., Betteridge D. J., Durrington P. N., Hitman G. A., Neil H. A., Livingstone S. J., Thomason M. J., Mackness M. I., Charlton-Menys V., Fuller J. H., investigators C. Primary prevention of cardiovascular disease

- with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. – 2004. – Aug 21-27. – T. 364, № 9435. – C. 685-696.
64. Cross T. J., Calvaruso V., Maimone S., Carey I., Chang T. P., Pleguezuelo M., Manousou P., Quaglia A., Grillo F., Dhillon A. P., Dusheiko G. M., Burroughs A. K., Harrison P. M. Prospective comparison of Fibroscan, King's score and liver biopsy for the assessment of cirrhosis in chronic hepatitis C infection // *J Viral Hepat*. – 2010. – Aug. – T. 17, № 8. – C. 546-554.
65. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies // *J Hepatol*. – 2006. – Jan. – T. 44, № 1. – C. 217-231.
66. Damgaard L. R., Revsbech N. P., Reichardt W. Use of an oxygen-insensitive microscale biosensor for methane to measure methane concentration profiles in a rice paddy // *Appl Environ Microbiol*. – 1998. – Mar. – T. 64, № 3. – C. 864-870.
67. de Franchis R., Baveno V. I. F. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension // *J Hepatol*. – 2015. – Sep. – T. 63, № 3. – C. 743-752.
68. de Ledinghen V., Vergniol J., Capdepon M., Chermak F., Hiriart J. B., Cassinotto C., Merrouche W., Foucher J., Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations // *J Hepatol*. – 2014. – May. – T. 60, № 5. – C. 1026-1031.
69. Deuffic S., Poynard T., Buffat L., Valleron A. J. Trends in primary liver cancer // *Lancet*. – 1998. – Jan 17. – T. 351, № 9097. – C. 214-215.
70. Dev A., Patel K., Conrad A., Blatt L. M., McHutchison J. G. Relationship of smoking and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Jun. – T. 4, № 6. – C. 797-801.
71. Ehlken H., Wroblewski R., Corpechot C., Arrive L., Rieger T., Hartl J., Lezius S., Hubener P., Schulze K., Zenouzi R., Sebode M., Peiseler M.,

- Denzer U. W., Quaas A., Weiler-Normann C., Lohse A. W., Chazouilleres O., Schramm C. Validation of Transient Elastography and Comparison with Spleen Length Measurement for Staging of Fibrosis and Clinical Prognosis in Primary Sclerosing Cholangitis // *PLoS One*. – 2016. – T. 11, № 10. – C. e0164224.
72. El Khoury A. C., Klimack W. K., Wallace C., Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases in the United States // *J Viral Hepat*. – 2012. – Mar. – T. 19, № 3. – C. 153-160.
73. Ellis E. L., Mann D. A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis // *J Hepatol*. – 2012. – May. – T. 56, № 5. – C. 1171-1180.
74. Everhart J. E., Lombardero M., Lake J. R., Wiesner R. H., Zetterman R. K., Hoofnagle J. H. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors // *Liver Transpl Surg*. – 1998. – Jul. – T. 4, № 4. – C. 285-296.
75. Fabris C., Falleti E., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., Bignulin S., Cmet S., Fornasiere E., Fumolo E., Fangazio S., Cerutti A., Minisini R., Pirisi M., Toniutto P. 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. – Apr. – T. 54, № 4. – C. 716-222.
76. Falcone A., Bodenizza C. A., Musto P., Carotenuto M. Symptomatic myopathy during interferon alfa therapy for chronic myelogenous leukemia // *Leukemia*. – 1998. – Aug. – T. 12, № 8. – C. 1329.
77. Fernandez J., Ruiz del Arbol L., Gomez C., Durandez R., Serradilla R., Guarner C., Planas R., Arroyo V., Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage // *Gastroenterology*. – 2006. – Oct. – T. 131, № 4. – C. 1049-1056; quiz 1285.
78. Fleming G. F., Waggoner S. E., Wu S., Rotmensch J., Conley B. A. Re: Response of aleukemic granulocytic sarcoma to all-trans-retinoic acid plus

- interferon alfa-2a // *J Natl Cancer Inst.* – 1997. – Jan 15. – T. 89, № 2. – C. 172-173.
79. Fleming K. M., Aithal G. P., Card T. R., West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study // *Liver Int.* – 2012. – Jan. – T. 32, № 1. – C. 79-84.
80. Flisiak R. [Chance of hepatic fibrosis treatment in chronic hepatitis C] // *Przegl Epidemiol.* – 2004. – T. 58 Suppl 1. – C. 76-79.
81. Floreani A., Cazzagon N., Martines D., Cavalletto L., Baldo V., Chemello L. Performance and utility of transient elastography and noninvasive markers of liver fibrosis in primary biliary cirrhosis // *Dig Liver Dis.* – 2011. – Nov. – T. 43, № 11. – C. 887-892.
82. Forbes S. J., Parola M. Liver fibrogenic cells // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – C. 207-217.
83. Foster T., Budoff M. J., Saab S., Ahmadi N., Gordon C., Guerci A. D. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – Jan. – T. 106, № 1. – C. 71-77.
84. Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J., Castera L., Le Bail B., Adhoute X., Bertet J., Couzigou P., de Ledinghen V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study // *Gut.* – 2006. – Mar. – T. 55, № 3. – C. 403-408.
85. Francque S., Verrijken A., Mertens I., Hubens G., Van Marck E., Pelckmans P., Van Gaal L., Michielsen P. Noncirrhotic human nonalcoholic fatty liver disease induces portal hypertension in relation to the histological degree of steatosis // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Dec. – T. 22, № 12. – C. 1449-1457.
86. Friedrich-Rust M., Ong M. F., Martens S., Sarrazin C., Bojunga J., Zeuzem S., Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis // *Gastroenterology.* – 2008. – Apr. – T. 134, № 4. – C. 960-974.

87. Frulio N., Trillaud H., Perez P., Asselineau J., Vandenhende M., Hessamfar M., Bonnet F., Maire F., Delaune J., De Ledinghen V., Morlat P. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) and Transient Elastography (TE) for evaluation of liver fibrosis in HIV-HCV co-infected patients // *BMC Infect Dis.* – 2014. – Jul 21. – T. 14. – C. 405.
88. Ge P. S., Runyon B. A. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis // *J Hepatol.* – 2014. – Mar. – T. 60, № 3. – C. 643-653.
89. Ge P. S., Runyon B. A. Treatment of Patients with Cirrhosis // *N Engl J Med.* – 2016. – Aug 25. – T. 375, № 8. – C. 767-777.
90. Gershanovich M., Chaudri H. A., Campos D., Lurie H., Bonaventura A., Jeffrey M., Buzzi F., Bodrogi I., Ludwig H., Reichardt P., O'Higgins N., Romieu G., Friederich P., Lassus M. Letrozole, a new oral aromatase inhibitor: randomised trial comparing 2.5 mg daily, 0.5 mg daily and aminoglutethimide in postmenopausal women with advanced breast cancer. Letrozole International Trial Group (AR/BC3) // *Ann Oncol.* – 1998. – Jun. – T. 9, № 6. – C. 639-645.
91. Gheorghita V. I., Caruntu F. A., Curescu M., Olaru I., Radu M. N., Coltan G., Streinu-Cercel A. Use of quantitative serum HBsAg for optimization of therapy in chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alfa-2a: a Romanian cohort study // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2013. – Mar. – T. 22, № 1. – C. 27-32.
92. Gill U., Aziz H., Gill M. L. Rapid virological response tailors the duration of treatment in hepatitis C virus genotype 3 patients treated with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Pakistan // *Int J Infect Dis.* – 2013. – Nov. – T. 17, № 11. – C. e1017-1021.
93. Gomez E. V., Rodriguez Y. S., Bertot L. C., Gonzalez A. T., Perez Y. M., Soler E. A., Garcia A. Y., Blanco L. P. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study // *J Hepatol.* – 2013. – Mar. – T. 58, № 3. – C. 434-444.

94. Goncales E. S., Angerami A. F., Goncales Junior F. L. Noninvasive means of diagnosing liver fibrosis in hepatitis C // *Braz J Infect Dis.* – 2007. – Dec. – T. 11, № 6. – C. 530-534.
95. Gordon S. C., Lamerato L. E., Rupp L. B., Li J., Holmberg S. D., Moorman A. C., Spradling P. R., Teshale E. H., Vijayadeva V., Boscarino J. A., Henkle E. M., Oja-Tebbe N., Lu M., Investigators C. H. Antiviral therapy for chronic hepatitis B virus infection and development of hepatocellular carcinoma in a US population // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – May. – T. 12, № 5. – C. 885-893.
96. Grabowski J., Yurdaydin C., Zachou K., Buggisch P., Hofmann W. P., Jaroszewicz J., Schlaphoff V., Manns M. P., Cornberg M., Wedemeyer H., group H.-s. Hepatitis D virus-specific cytokine responses in patients with chronic hepatitis delta before and during interferon alfa-treatment // *Liver Int.* – 2011. – Oct. – T. 31, № 9. – C. 1395-1405.
97. Groszmann R. J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N. D., Burroughs A. K., Planas R., Escorsell A., Garcia-Pagan J. C., Patch D., Matloff D. S., Gao H., Makuch R., Portal Hypertension Collaborative G. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis // *N Engl J Med.* – 2005. – Nov 24. – T. 353, № 21. – C. 2254-2261.
98. Gunasegaran K., Yao J., De Castro S., Ramasamy S., Pandian N. G. Large Pericardial Effusions // *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* – 2000. – Aug. – T. 2, № 4. – C. 357-364.
99. Guo H. B., Randolph M., Pierce M. Inhibition of a specific N-glycosylation activity results in attenuation of breast carcinoma cell invasiveness-related phenotypes: inhibition of epidermal growth factor-induced dephosphorylation of focal adhesion kinase // *J Biol Chem.* – 2007. – Jul 27. – T. 282, № 30. – C. 22150-22162.
100. Hammer S., Meisner F., Dirschedl P., Hobel G., Fraunberger P., Meiser B., Reichardt B., Hammer C. Procalcitonin: a new marker for diagnosis of acute

- rejection and bacterial infection in patients after heart and lung transplantation // *Transpl Immunol.* – 1998. – Dec. – T. 6, № 4. – C. 235-241.
101. Han S. H., Kim S. U., Kim C. O., Jeong S. J., Park J. Y., Choi J. Y., Kim D. Y., Ahn S. H., Song Y. G., Han K. H., Kim J. M. Abnormal liver stiffness assessed using transient elastography (Fibroscan(R)) in HIV-infected patients without HBV/HCV coinfection receiving combined antiretroviral treatment // *PLoS One.* – 2013. – T. 8, № 1. – C. e52720.
102. Hanson D. S., Leggette C. T. Severe hypotension following inadvertent intravenous administration of interferon alfa-2a // *Ann Pharmacother.* – 1997. – Mar. – T. 31, № 3. – C. 371-372.
103. Hazra S., Xiong S., Wang J., Rippe R. A., Krishna V., Chatterjee K., Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells // *J Biol Chem.* – 2004. – Mar 19. – T. 279, № 12. – C. 11392-11401.
104. Holmberg S. D., Lu M., Rupp L. B., Lamerato L. E., Moorman A. C., Vijayadeva V., Boscarino J. A., Henkle E. M., Gordon S. C., Chronic Hepatitis Cohort Study I. Noninvasive serum fibrosis markers for screening and staging chronic hepatitis C virus patients in a large US cohort // *Clin Infect Dis.* – 2013. – Jul. – T. 57, № 2. – C. 240-246.
105. Hoofnagle R. F., Jr., Kandzari S., Lamm D. L. Deoxyribonucleic acid flow cytometry of squamous cell carcinoma of the penis // *W V Med J.* – 1996. – Sep-Oct. – T. 92, № 5. – C. 271-273.
106. Huerva V. Treatment of CIN with retinoic acid and topical interferon alfa-2b // *Ophthalmology.* – 2013. – Aug. – T. 120, № 8. – C. e55.
107. Hwang J. H., Shergill A. K., Acosta R. D., Chandrasekhara V., Chathadi K. V., Decker G. A., Early D. S., Evans J. A., Fanelli R. D., Fisher D. A., Foley K. Q., Fonkalsrud L., Jue T., Khashab M. A., Lightdale J. R., Muthusamy V. R., Pasha S. F., Saltzman J. R., Sharaf R., Cash B. D., American Society for Gastrointestinal E. The role of endoscopy in the management of variceal

- hemorrhage // *Gastrointest Endosc.* – 2014. – Aug. – T. 80, № 2. – C. 221-227.
108. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R. N., et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis // *J Hepatol.* – 1995. – Jun. – T. 22, № 6. – C. 696-699.
109. Jablonowska E., Piekarska A., Koslinska-Berkan E., Omulecka A., Szymanska B., Wojcik K. Sustained virologic response and IL28B single-nucleotide polymorphisms in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alfa and ribavirin // *Acta Biochim Pol.* – 2012. – T. 59, № 3. – C. 333-337.
110. Jain A., Demetris A. J., Manez R., Tsamanadas A. C., Van Thiel D., Rakela J., Starzl T. E., Fung J. J. Incidence and severity of acute allograft rejection in liver transplant recipients treated with alfa interferon // *Liver Transpl Surg.* – 1998. – May. – T. 4, № 3. – C. 197-203.
111. Jordan A., Reichard P. Ribonucleotide reductases // *Annu Rev Biochem.* – 1998. – T. 67. – C. 71-98.
112. Kang N., Yaqoob U., Geng Z., Bloch K., Liu C., Gomez T., Billadeau D., Shah V. Focal adhesion assembly in myofibroblasts fosters a microenvironment that promotes tumor growth // *Am J Pathol.* – 2010. – Oct. – T. 177, № 4. – C. 1888-1900.
113. Kashirin S. D., Kozhevnikov V. A., Suvorova A. V., Khaziev A. T., Golovko V. I. [A differentiated approach to the diagnosis and treatment of portal hypertension in children] // *Vestn Khir Im I I Grek.* – 2011. – T. 170, № 5. – C. 44-48.
114. Kawada T. The effect of tolvaptan on kidney function in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *Clin Exp Nephrol.* – 2016. – Feb. – T. 20, № 1. – C. 147-148.
115. Kayadibi H., Yasar B., Ozkara S., Serdar M. A., Kurdas O. O., Gonen C. The diagnostic accuracy of the Forns index, platelet count and AST to Platelet Ratio Index derived fibrosis index for the prediction of Hepatitis C virus-

- related significant liver fibrosis and cirrhosis // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2014. – Apr. – T. 74, № 3. – C. 240-247.
116. Kettaneh A., Marcellin P., Douvin C., Poupon R., Ziol M., Beaugrand M., de Ledinghen V. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients // *J Hepatol.* – 2007. – Apr. – T. 46, № 4. – C. 628-634.
117. Kim J. J., Tsukamoto M. M., Mathur A. K., Ghomri Y. M., Hou L. A., Sheibani S., Runyon B. A. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Sep. – T. 109, № 9. – C. 1436-1442.
118. Klevens R. M., Canary L., Huang X., Denniston M. M., Yeo A. E., Pesano R. L., Ward J. W., Holmberg S. The Burden of Hepatitis C Infection-Related Liver Fibrosis in the United States // *Clin Infect Dis.* – 2016. – Oct 15. – T. 63, № 8. – C. 1049-1055.
119. Kowdley K. V., Lawitz E., Crespo I., Hassanein T., Davis M. N., DeMicco M., Bernstein D. E., Afdhal N., Vierling J. M., Gordon S. C., Anderson J. K., Hyland R. H., Dvory-Sobol H., An D., Hindes R. G., Albanis E., Symonds W. T., Berrey M. M., Nelson D. R., Jacobson I. M. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype-1 infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial // *Lancet.* – 2013. – Jun 15. – T. 381, № 9883. – C. 2100-2107.
120. Krag A., Bendtsen F., Henriksen J. H., Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites // *Gut.* – 2010. – Jan. – T. 59, № 1. – C. 105-110.
121. Krag A., Wiest R., Albillos A., Gluud L. L. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of beta-blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease // *Gut.* – 2012. – Jul. – T. 61, № 7. – C. 967-969.

122. Kroca M., Tarnvik A., Sjostedt A. The proportion of circulating gammadelta T cells increases after the first week of onset of tularaemia and remains elevated for more than a year // *Clin Exp Immunol.* – 2000. – May. – T. 120, № 2. – C. 280-284.
123. Kumakura S., Ishikura H., Kobayashi S. Bone marrow necrosis and the Lambert-Eaton syndrome associated with interferon alfa treatment // *N Engl J Med.* – 1998. – Jan 15. – T. 338, № 3. – C. 199-200.
124. Kuno A., Ikehara Y., Tanaka Y., Ito K., Matsuda A., Sekiya S., Hige S., Sakamoto M., Kage M., Mizokami M., Narimatsu H. A serum "sweet-doughnut" protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis // *Sci Rep.* – 2013. – T. 3. – C. 1065.
125. Kuno A., Sato T., Shimazaki H., Unno S., Saitou K., Kiyohara K., Sogabe M., Tsuruno C., Takahama Y., Ikehara Y., Narimatsu H. Reconstruction of a robust glycodiagnostic agent supported by multiple lectin-assisted glycan profiling // *Proteomics Clin Appl.* – 2013. – Oct. – T. 7, № 9-10. – C. 642-647.
126. Kuntzen T., Tural C., Li B., Feldmann G., Kupfer B., Nischalke H. D., Clotet B., Sauerbruch T., Rockstroh J. K., Spengler U. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART // *AIDS.* – 2008. – Jan 11. – T. 22, № 2. – C. 203-210.
127. Kurt M. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites // *Hepatology.* – 2011. – Apr. – T. 53, № 4. – C. 1411-1412.
128. Labarga P., Barreiro P., Mira J. A., Vispo E., Rallon N., Neukam K., Camacho A., Caruz A., Rodriguez-Novoa S., Pinilla J., Rivero A., Benito J. M., Pineda J. A., Soriano V. Impact of IL28B polymorphisms on response to peginterferon and ribavirin in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients with prior nonresponse or relapse // *AIDS.* – 2011. – May 15. – T. 25, № 8. – C. 1131-1133.

129. Lebrech D., Poynard T., Hillon P., Benhamou J. P. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a controlled study // *N Engl J Med.* – 1981. – Dec 3. – T. 305, № 23. – C. 1371-1374.
130. Lee J. S., Semela D., Iredale J., Shah V. H. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte? // *Hepatology.* – 2007. – Mar. – T. 45, № 3. – C. 817-825.
131. Lemaigre F. P. Mechanisms of liver development: concepts for understanding liver disorders and design of novel therapies // *Gastroenterology.* – 2009. – Jul. – T. 137, № 1. – C. 62-79.
132. Lenart T. D., Drack A. V., Tarnuzzer R. W., Fernandes A., Lambert S. R. Heterochromia after pediatric cataract surgery // *J AAPOS.* – 2000. – Feb. – T. 4, № 1. – C. 40-45.
133. Leonardi G. C., Candido S., Cervello M., Nicolosi D., Raiti F., Travali S., Spandidos D. A., Libra M. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma (review) // *Int J Oncol.* – 2012. – Jun. – T. 40, № 6. – C. 1733-1747.
134. Leroy V., Vigan I., Mosnier J. F., Dufeu-Duchesne T., Pernollet M., Zarski J. P., Marche P. N., Jouvin-Marche E. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 2003. – Oct. – T. 38, № 4. – C. 829-841.
135. Liang F., Zhang S., Wang B., Qiu J., Wang Y. Overexpression of integrin-linked kinase (ILK) promotes glioma cell invasion and migration and down-regulates E-cadherin via the NF-kappaB pathway // *J Mol Histol.* – 2014. – Apr. – T. 45, № 2. – C. 141-151.
136. Lin S. Y., Chang E. T., So S. K. Why we should routinely screen Asian American adults for hepatitis B: a cross-sectional study of Asians in California // *Hepatology.* – 2007. – Oct. – T. 46, № 4. – C. 1034-1040.
137. Lin Z. H., Xin Y. N., Dong Q. J., Wang Q., Jiang X. J., Zhan S. H., Sun Y., Xuan S. Y. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio

- index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // *Hepatology*. – 2011. – Mar. – T. 53, № 3. – C. 726-736.
138. Lindblom L., Cassuto J., Yregard L., Mattsson U., Tarnow P., Sinclair R. Role of nitric oxide in the control of burn perfusion // *Burns*. – 2000. – Feb. – T. 26, № 1. – C. 19-23.
139. Llach J., Gines P., Arroyo V., Rimola A., Tito L., Badalamenti S., Jimenez W., Gaya J., Rivera F., Rodes J. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites // *Gastroenterology*. – 1988. – Feb. – T. 94, № 2. – C. 482-487.
140. Lucidarme D., Foucher J., Le Bail B., Vergniol J., Castera L., Duburque C., Forzy G., Filoche B., Couzigou P., de Ledinghen V. Factors of accuracy of transient elastography (fibroskan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology*. – 2009. – Apr. – T. 49, № 4. – C. 1083-1089.
141. Luetkemeyer A. F., Wyles D. L. CROI 2016: Viral Hepatitis and Liver Fibrosis // *Top Antivir Med*. – 2016. – May-Jun. – T. 24, № 1. – C. 47-58.
142. Lugo-Baruqui A., Bautista Lopez C. A., Armendariz-Borunda J. [Novel treatments for hepatitis C viral infection and the hepatic fibrosis] // *Rev Med Chil*. – 2009. – Feb. – T. 137, № 2. – C. 280-288.
143. Macaluso F. S., Maida M., Camma C., Cabibbo G., Cabibi D., Alduino R., Di Marco V., Craxi A., Petta S. Steatosis affects the performance of liver stiffness measurement for fibrosis assessment in patients with genotype 1 chronic hepatitis C // *J Hepatol*. – 2014. – Sep. – T. 61, № 3. – C. 523-529.
144. Mandorfer M., Bota S., Schwabl P., Bucsics T., Pfisterer N., Kruzik M., Hagmann M., Blacky A., Ferlitsch A., Sieghart W., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Reiberger T. Nonselective beta blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *Gastroenterology*. – 2014. – Jun. – T. 146, № 7. – C. 1680-1690 e1.

145. Martin-Carbonero L., Soriano V., Valencia E., Garcia-Samaniego J., Lopez M., Gonzalez-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2001. – Nov 01. – T. 17, № 16. – C. 1467-1471.
146. McCorry R. B., Palaniyappan N., Chivinge A., Kaye P., James M. W., Aithal G. P. Development and evaluation of a nurse-led transient elastography service for the staging of hepatic fibrosis in patients with suspected chronic liver disease // *QJM*. – 2012. – Aug. – T. 105, № 8. – C. 749-754.
147. Medici D., Nawshad A. Type I collagen promotes epithelial-mesenchymal transition through ILK-dependent activation of NF-kappaB and LEF-1 // *Matrix Biol*. – 2010. – Apr. – T. 29, № 3. – C. 161-165.
148. Meyer-Franke A., Wilkinson G. A., Kruttgen A., Hu M., Munro E., Hanson M. G., Jr., Reichardt L. F., Barres B. A. Depolarization and cAMP elevation rapidly recruit TrkB to the plasma membrane of CNS neurons // *Neuron*. – 1998. – Oct. – T. 21, № 4. – C. 681-693.
149. Miao C. G., Yang Y. Y., He X., Huang C., Huang Y., Zhang L., Lv X. W., Jin Y., Li J. Wnt signaling in liver fibrosis: progress, challenges and potential directions // *Biochimie*. – 2013. – Dec. – T. 95, № 12. – C. 2326-2335.
150. Michelotti G. A., Machado M. V., Diehl A. M. NAFLD, NASH and liver cancer // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Nov. – T. 10, № 11. – C. 656-665.
151. Mihic S., MacDonald J. R., McKenzie S., Tarnopolsky M. A. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women // *Med Sci Sports Exerc*. – 2000. – Feb. – T. 32, № 2. – C. 291-296.
152. Molloy R. M., Komorowski R., Varma R. R. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation // *Liver Transpl Surg*. – 1997. – Mar. – T. 3, № 2. – C. 177-178.
153. Morando F., Maresio G., Piano S., Fasolato S., Cavallin M., Romano A., Rosi S., Gola E., Frigo A. C., Stanco M., Destro C., Rupolo G., Mantoan D., Gatta

- A., Angeli P. How to improve care in outpatients with cirrhosis and ascites: a new model of care coordination by consultant hepatologists // *J Hepatol.* – 2013. – Aug. – T. 59, № 2. – C. 257-264.
154. Moussalli J., Opolon P., Poynard T. Management of hepatitis C // *J Viral Hepat.* – 1998. – Mar. – T. 5, № 2. – C. 73-82.
155. Myers R. P., Crotty P., Pomier-Layrargues G., Ma M., Urbanski S. J., Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy // *Liver Int.* – 2010. – Nov. – T. 30, № 10. – C. 1471-1480.
156. Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R., Pollett A., Beaton M., Levstik M., Duarte-Rojo A., Wong D., Crotty P., Elkashab M. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe // *J Hepatol.* – 2012. – Mar. – T. 56, № 3. – C. 564-570.
157. Nelson D. R., Marousis C. G., Ohno T., Davis G. L., Lau J. Y. Intrahepatic hepatitis C virus-specific cytotoxic T lymphocyte activity and response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C // *Hepatology.* – 1998. – Jul. – T. 28, № 1. – C. 225-230.
158. Nguyen K., Pan C., Xia V., Hu J., Hu K. Q. Clinical course of chronic hepatitis B (CHB) presented with normal ALT in Asian American patients // *J Viral Hepat.* – 2015. – Oct. – T. 22, № 10. – C. 809-816.
159. Nicolette L. A., Reichard K. W., Falkenstein K., Pierson A., Dunn S. P. Results of transplantation for acute and chronic hepatic allograft rejection // *J Pediatr Surg.* – 1998. – Jun. – T. 33, № 6. – C. 909-912.
160. Nouredin M., Wright E. C., Alter H. J., Clark S., Thomas E., Chen R., Zhao X., Conry-Cantilena C., Kleiner D. E., Liang T. J., Ghany M. G. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: a longitudinal analysis // *Hepatology.* – 2013. – Nov. – T. 58, № 5. – C. 1548-1557.
161. Novella M., Sola R., Soriano G., Andreu M., Gana J., Ortiz J., Coll S., Sabat M., Vila M. C., Guarner C., Vilardell F. Continuous versus inpatient

- prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin // *Hepatology*. – 1997. – Mar. – T. 25, № 3. – C. 532-536.
162. O’Leary J., Reddy K., Wong F., et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. // *Clin Gastroenterol Hepatol* – 2015. – T. 13, № 4. – C. 753-759.e1.
163. Planas R., Montoliu S., Balleste B., Rivera M., Miquel M., Masnou H., Galeras J. A., Gimenez M. D., Santos J., Cirera I., Morillas R. M., Coll S., Sola R. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2006. – Nov. – T. 4, № 11. – C. 1385-1394.
164. Pascal J. P., Cales P. Propranolol in the prevention of first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices // *N Engl J Med*. – 1987. – Oct 1. – T. 317, № 14. – C. 856-861.
165. Paunovic K., Stojanovic M., Dimitrijevic Z., Paunovic G., Djordjevic V., Konstantinovic L., Kostic S. Indirect serum fibrosis markers in hepatitis C virus (HCV) infection // *Med Arch*. – 2012. – T. 66, № 4. – C. 226-230.
166. Pavlov C. S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A. K., Ivashkin V. T., Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Jan 22. – T. 1. – C. CD010542.
167. Penz-Osterreicher M., Osterreicher C. H., Trauner M. Fibrosis in autoimmune and cholestatic liver disease // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – C. 245-258.
168. Peters M., Walling D. M., Waggoner J., Avigan M. I., Sjogren M., Hoofnagle J. H. Immune effects of alpha-interferon in chronic liver disease // *J Hepatol*. – 1986. – T. 3 Suppl 2. – C. S283-289.
169. Pinzani M., Rosselli M., Zuckermann M. Liver cirrhosis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2011. – Apr. – T. 25, № 2. – C. 281-290.

170. Planas R., Montoliu S., Balleste B., Rivera M., Miquel M., Masnou H., Galeras J. A., Gimenez M. D., Santos J., Cirera I., Morillas R. M., Coll S., Sola R. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Nov. – T. 4, № 11. – C. 1385-1394.
171. Poupon R., Corpechot C. Elastography-based assessment of primary biliary cirrhosis staging // *Dig Liver Dis.* – 2011. – Nov. – T. 43, № 11. – C. 839-840.
172. Poynard T., de Ledinghen V., Zarski J. P., Stanciu C., Munteanu M., Vergniol J., France J., Trifan A., Le Naour G., Vaillant J. C., Ratziu V., Charlotte F., Fibrosis T. g. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a step toward the truth in the absence of a gold standard // *J Hepatol.* – 2012. – Mar. – T. 56, № 3. – C. 541-548.
173. Poynard T., Opolon P. Hepatitis C: somber views of natural history and optimistic views of interferon treatment? // *Hepatology.* – 1998. – May. – T. 27, № 5. – C. 1443-1434.
174. Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., Pietroni M. C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices // *Br J Surg.* – 1973. – Aug. – T. 60, № 8. – C. 646-649.
175. Rai N., Singh B., Singh A., Vijayvergiya R., Sharma N., Bhalla A., Singh V. Midodrine and tolvaptan in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomised pilot study // *Liver Int.* – 2016. – Sep – T. 37, № 3. – C. 406-414.
176. Ramasamy P., Shackleford I., Al Jafari M. Schwannoma of t12 vertebra: case report and review of literature // *Sarcoma.* – 2000. – T. 4, № 4. – C. 185-190.
177. Reichard O., Norkrans G., Fryden A., Braconier J. H., Sonnerborg A., Weiland O. Comparison of 3 quantitative HCV RNA assays—accuracy of baseline viral load to predict treatment outcome in chronic hepatitis C // *Scand J Infect Dis.* – 1998. – T. 30, № 5. – C. 441-446.

178. Reichardt H. M., Kaestner K. H., Wessely O., Gass P., Schmid W., Schutz G. Analysis of glucocorticoid signalling by gene targeting // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 1998. – Apr. – T. 65, № 1-6. – C. 111-115.
179. Reichardt H. M., Schutz G. Glucocorticoid signalling—multiple variations of a common theme // *Mol Cell Endocrinol.* – 1998. – Nov 25. – T. 146, № 1-2. – C. 1-6.
180. Rodriguez-Inigo E., Bartolome J., de Lucas S., Manzarbeitia F., Pardo M., Arocena C., Gosalvez J., Oliva H., Carreno V. Histological damage in chronic hepatitis C is not related to the extent of infection in the liver // *Am J Pathol.* – 1999. – Jun. – T. 154, № 6. – C. 1877-1881.
181. Rongioletti F., Fausti V., Parodi A. Erythema gyratum repens induced by pegylated interferon alfa for chronic hepatitis C // *Arch Dermatol.* – 2012. – Oct. – T. 148, № 10. – C. 1213-1214.
182. Rosen I., Kori M., Eshach Adiv O., Yerushalmi B., Zion N., Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Feb 21. – T. 19, № 7. – C. 1098-1103.
183. Roulot D., Czernichow S., Le Clesiau H., Costes J. L., Vergnaud A. C., Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome // *J Hepatol.* – 2008. – Apr. – T. 48, № 4. – C. 606-613.
184. Roy B. D., Green H. J., Grant S. M., Tarnopolsky M. A. Acute plasma volume expansion alters cardiovascular but not thermal function during moderate intensity prolonged exercise // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2000. – Mar. – T. 78, № 3. – C. 244-250.
185. Russo M. W., Hoofnagle J. H., Gu J., Fontana R. J., Barnhart H., Kleiner D. E., Chalasani N., Bonkovsky H. L. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network // *Hepatology.* – 2014. – Aug. – T. 60, № 2. – C. 679-686.
186. Saab S., Hernandez J. C., Chi A. C., Tong M. J. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term

- survival in cirrhosis: a meta-analysis // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Apr. – T. 104, № 4. – C. 993-1001; quiz 1002.
187. Saddekni S., Anis K. H., Hegazi A. A., Hamed M. F., Abdel Aal A. K. Traumatic complex splenic arteriovenous fistula causing prehepatic portal hypertension and variceal bleeding: the importance of the diagnosis for the endovascular treatment approach // *Vasc Endovascular Surg.* – 2014. – Feb. – T. 48, № 2. – C. 180-185.
188. Sagi S. V., Mittal S., Kasturi K. S., Sood G. K. Terlipressin therapy for reversal of type 1 hepatorenal syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – May. – T. 25, № 5. – C. 880-885.
189. Sanchez-Conde M., Montes-Ramirez M. L., Miralles P., Alvarez J. M., Bellon J. M., Ramirez M., Arribas J. R., Gutierrez I., Lopez J. C., Cosin J., Alvarez E., Gonzalez J., Berenguer J. Comparison of transient elastography and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients and correlation with noninvasive serum markers // *J Viral Hepat.* – 2010. – Apr. – T. 17, № 4. – C. 280-286.
190. Sancho-Bru P., Juez E., Moreno M., Khurdayan V., Morales-Ruiz M., Colmenero J., Arroyo V., Brenner D. A., Gines P., Bataller R. Hepatocarcinoma cells stimulate the growth, migration and expression of pro-angiogenic genes in human hepatic stellate cells // *Liver Int.* – 2010. – Jan. – T. 30, № 1. – C. 31-41.
191. Schaff Z., Hoofnagle J. H., Grimley P. M. Hepatic inclusions during interferon therapy in chronic viral hepatitis // *Hepatology.* – 1986. – Sep-Oct. – T. 6, № 5. – C. 966-970.
192. Schlett K., Czirok A., Tarnok K., Vicsek T., Madarasz E. Dynamics of cell aggregation during in vitro neurogenesis by immortalized neuroectodermal progenitors // *J Neurosci Res.* – 2000. – Apr 15. – T. 60, № 2. – C. 184-194.
193. Schluger L. K., Sheiner P. A., Thung S. N., Lau J. Y., Min A., Wolf D. C., Fiel I., Zhang D., Gerber M. A., Miller C. M., Bodenheimer H. C., Jr. Severe

- recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation // *Hepatology*. – 1996. – May. – T. 23, № 5. – C. 971-976.
194. Serste T., Francoz C., Durand F., Rautou P. E., Melot C., Valla D., Moreau R., Lebrec D. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study // *J Hepatol*. – 2011. – Oct. – T. 55, № 4. – C. 794-799.
195. Serste T., Njimi H., Degre D., Deltenre P., Schreiber J., Lepida A., Trepo E., Gustot T., Moreno C. The use of beta-blockers is associated with the occurrence of acute kidney injury in severe alcoholic hepatitis // *Liver Int*. – 2015. – Aug. – T. 35, № 8. – C. 1974-1982.
196. Shah S. U., Kaliki S., Kim H. J., Lally S. E., Shields J. A., Shields C. L. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification // *Arch Ophthalmol*. – 2012. – Feb. – T. 130, № 2. – C. 159-164.
197. Shaheen A. A., Myers R. P. Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review // *Hepatology*. – 2007. – Sep. – T. 46, № 3. – C. 912-921.
198. She H., Xiong S., Hazra S., Tsukamoto H. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells // *J Biol Chem*. – 2005. – Feb 11. – T. 280, № 6. – C. 4959-4967.
199. Sheiner P. A., Boros P., Klion F. M., Thung S. N., Schluger L. K., Lau J. Y., Mor E., Bodian C., Guy S. R., Schwartz M. E., Emre S., Bodenheimer H. C., Jr., Miller C. M. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation // *Hepatology*. – 1998. – Sep. – T. 28, № 3. – C. 831-838.
200. Shintani Y., Maeda M., Chaika N., Johnson K. R., Wheelock M. J. Collagen I promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung cancer cells via

- transforming growth factor-beta signaling // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2008. – Jan. – T. 38, № 1. – C. 95-104.
201. Singh V., Singh A., Singh B., Vijayvergiya R., Sharma N., Ghai A., Bhalla A. Midodrine and clonidine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study // *Am J Gastroenterol.* – 2013. – Apr. – T. 108, № 4. – C. 560-567.
202. Sokal E. M., Conjeevaram H. S., Roberts E. A., Alvarez F., Bern E. M., Goyens P., Rosenthal P., Lachaux A., Shelton M., Sarles J., Hoofnagle J. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial // *Gastroenterology.* – 1998. – May. – T. 114, № 5. – C. 988-995.
203. Solal-Celigny P., Lepage E., Brousse N., Tandler C. L., Brice P., Haioun C., Gabarre J., Pignon B., Tertian G., Bouabdallah R., Rossi J. F., Doyen C., Coiffier B. Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires 86 Trial // *J Clin Oncol.* – 1998. – Jul. – T. 16, № 7. – C. 2332-2338.
204. Spahr L., Coeytaux A., Giostra E., Hadengue A., Annoni J. M. Histamine H1 blocker hydroxyzine improves sleep in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a randomized controlled pilot trial // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Apr. – T. 102, № 4. – C. 744-753.
205. Talwalkar J. A., Kurtz D. M., Schoenleber S. J., West C. P., Montori V. M. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Oct. – T. 5, № 10. – C. 1214-1220.
206. Tanabe K. K. The past 60 years in liver surgery // *Cancer.* – 2008. – Oct 01. – T. 113, № 7 Suppl. – C. 1888-1896.
207. Tanaka K., Yabushita Y., Nakagawa K., Kumamoto T., Matsuo K., Taguri M., Endo I. Debulking surgery followed by intraarterial 5-fluorouracil chemotherapy plus subcutaneous interferon alfa for massive hepatocellular

- carcinoma with multiple intrahepatic metastases: a pilot study // *Eur J Surg Oncol.* – 2013. – Dec. – T. 39, № 12. – C. 1364-1370.
208. Tapper E. B., Castera L., Afdhal N. H. FibroScan (vibration-controlled transient elastography): where does it stand in the United States practice // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Jan. – T. 13, № 1. – C. 27-36.
209. Tarhini A. A., Kirkwood J. M. How much of a good thing? What duration for interferon alfa-2b adjuvant therapy? // *J Clin Oncol.* – 2012. – Nov 1. – T. 30, № 31. – C. 3773-3776.
210. Tarnawski A. S., Tomikawa M., Ohta M., Sarfeh I. J. Antacid talc activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action // *J Physiol Paris.* – 2000. – Mar-Apr. – T. 94, № 2. – C. 93-98.
211. Tarnopolsky M. A. Potential benefits of creatine monohydrate supplementation in the elderly // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2000. – Nov. – T. 3, № 6. – C. 497-502.
212. Tarnopolsky M. A., MacLennan D. P. Creatine monohydrate supplementation enhances high-intensity exercise performance in males and females // *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* – 2000. – Dec. – T. 10, № 4. – C. 452-463.
213. Terjung R. L., Clarkson P., Eichner E. R., Greenhaff P. L., Hespel P. J., Israel R. G., Kraemer W. J., Meyer R. A., Spriet L. L., Tarnopolsky M. A., Wagenmakers A. J., Williams M. H. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation // *Med Sci Sports Exerc.* – 2000. – Mar. – T. 32, № 3. – C. 706-717.
214. Thein H. H., Yi Q., Dore G. J., Krahn M. D. 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. – Oct 01. – T. 22, № 15. – C. 1979-1991.
215. Thiery J. P. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies // *Curr Opin Cell Biol.* – 2003. – Dec. – T. 15, № 6. – C. 740-746.

216. Torres V. E., Chapman A. B., Devuyst O., Gansevoort R. T., Grantham J. J., Higashihara E., Perrone R. D., Krasa H. B., Ouyang J., Czerwiec F. S., Investigators T. T. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // *N Engl J Med.* – 2012. – Dec 20. – T. 367, № 25. – C. 2407-2418.
217. Tourani J. M., Pfister C., Berdah J. F., Benhammouda A., Salze P., Monnier A., Paule B., Guillet P., Chretien Y., Brewer Y., Di Palma M., Untereiner M., Malaurie E., Tadriz Z., Pavlovitch J. M., Hauteville D., Mejean A., Azagury M., Mayeur D., Lucas V., Krakowski I., Larregain-Fournier D., Abourachid H., Andrieu J. M., Chastang C. Outpatient treatment with subcutaneous interleukin-2 and interferon alfa administration in combination with fluorouracil in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of a sequential nonrandomized phase II study. Subcutaneous Administration Propeukin Program Cooperative Group // *J Clin Oncol.* – 1998. – Jul. – T. 16, № 7. – C. 2505-2513.
218. Tseng P. L., Chen T. C., Chien Y. S., Hung C. H., Yen Y. H., Chang K. C., Tsai M. C., Lin M. T., Lee C. T., Shen C. H., Hu T. H. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin combination therapy versus pegylated interferon monotherapy in hemodialysis patients: a comparison of 2 sequentially treated cohorts // *Am J Kidney Dis.* – 2013. – Oct. – T. 62, № 4. – C. 789-795.
219. Tsochatzis E. A., Gurusamy K. S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B. R., Burroughs A. K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy // *J Hepatol.* – 2011. – Apr. – T. 54, № 4. – C. 650-659.
220. Uchino K., Obi S., Tateishi R., Sato S., Kanda M., Sato T., Arano T., Enooku K., Goto E., Masuzaki R., Nakagawa H., Asaoka Y., Kondo Y., Yamashiki N., Goto T., Shiina S., Omata M., Yoshida H., Koike K. Systemic combination therapy of intravenous continuous 5-fluorouracil and

- subcutaneous pegylated interferon alfa-2a for advanced hepatocellular carcinoma // *J Gastroenterol.* – 2012. – Oct. – T. 47, № 10. – C. 1152-1159.
221. Umemura T., Zen Y., Hamano H., Kawa S., Nakanuma Y., Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis // *Hepatology.* – 2007. – Aug. – T. 46, № 2. – C. 463-471.
222. Veldt B. J., Laine F., Guillygomarc'h A., Lauvin L., Boudjema K., Messner M., Brissot P., Deugnier Y., Moirand R. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing // *J Hepatol.* – 2002. – Jan. – T. 36, № 1. – C. 93-98.
223. Vergniol J., Foucher J., Terrebonne E., Bernard P. H., le Bail B., Merrouche W., Couzigou P., de Ledinghen V. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2011. – Jun. – T. 140, № 7. – C. 1970-1979, 1979 e1-3.
224. Volk M. L., Tocco R. S., Bazick J., Rakoski M. O., Lok A. S. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Feb. – T. 107, № 2. – C. 247-252.
225. Weber R., Sabin C. A., Friis-Moller N., Reiss P., El-Sadr W. M., Kirk O., Dabis F., Law M. G., Pradier C., De Wit S., Akerlund B., Calvo G., Monforte A., Rickenbach M., Ledergerber B., Phillips A. N., Lundgren J. D. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study // *Arch Intern Med.* – 2006. – Aug 14-28. – T. 166, № 15. – C. 1632-1641.
226. White D. L., Kanwal F., El-Serag H. B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Dec. – T. 10, № 12. – C. 1342-1359 e2.
227. Wong F., Watson H., Gerbes A., Vilstrup H., Badalamenti S., Bernardi M., Gines P., Satavaptan Investigators G. Satavaptan for the management of

- ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity // *Gut*. – 2012. – Jan. – T. 61, № 1. – C. 108-116.
228. Wong V. W., Chan H. L. Transient elastography // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Nov. – T. 25, № 11. – C. 1726-1731.
229. Xiao G., Yang J., Yan L. Comparison of diagnostic accuracy of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 index for detecting liver fibrosis in adult patients with chronic hepatitis B virus infection: a systemic review and meta-analysis // *Hepatology*. – 2015. – Jan. – T. 61, № 1. – C. 292-302.
230. Xiong D., Liou Y., Shu J., Li D., Zhang L., Chen J. Down-regulating ribonuclease inhibitor enhances metastasis of bladder cancer cells through regulating epithelial-mesenchymal transition and ILK signaling pathway // *Exp Mol Pathol*. – 2014. – Jun. – T. 96, № 3. – C. 411-421.
231. Xu X. Y., Kong H., Song R. X., Zhai Y. H., Wu X. F., Ai W. S., Liu H. B. The effectiveness of noninvasive biomarkers to predict hepatitis B-related significant fibrosis and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy // *PLoS One*. – 2014. – T. 9, № 6. – C. e100182.
232. Yan Z., Yin H., Wang R., Wu D., Sun W., Liu B., Su Q. Overexpression of integrin-linked kinase (ILK) promotes migration and invasion of colorectal cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition via NF-kappaB signaling // *Acta Histochem*. – 2014. – Apr. – T. 116, № 3. – C. 527-533.
233. Yang J. D., Nakamura I., Roberts L. R. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets // *Semin Cancer Biol*. – 2011. – Feb. – T. 21, № 1. – C. 35-43.
234. Yoon E., Babar A., Choudhary M., Kutner M., Pysopoulos N. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update // *J Clin Transl Hepatol*. – 2016. – Jun 28. – T. 4, № 2. – C. 131-142.
235. You M. W., Kim K. W., Pyo J., Huh J., Kim H. J., Lee S. J., Park S. H. A Meta-analysis for the Diagnostic Performance of Transient Elastography for

- Clinically Significant Portal Hypertension // *Ultrasound Med Biol.* – 2016. – Oct 14. – T. 25, № 3. – C. 308-329.
236. Zeng G., Awan F., Otruba W., Muller P., Apte U., Tan X., Gandhi C., Demetris A. J., Monga S. P. Wnt'er in liver: expression of Wnt and frizzled genes in mouse // *Hepatology.* – 2007. – Jan. – T. 45, № 1. – C. 195-204.
237. Zeuzem S., Schmidt J. M., Lee J. H., von Wagner M., Teuber G., Roth W. K. Hepatitis C virus dynamics in vivo: effect of ribavirin and interferon alfa on viral turnover // *Hepatology.* – 1998. – Jul. – T. 28, № 1. – C. 245-252.
238. Zhang D., Li P., Chen M., Liu L., Liu Y., Zhao Y., Wang R. Non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with alcoholic liver disease using acoustic radiation force impulse elastography // *Abdom Imaging.* – 2015. – Apr. – T. 40, № 4. – C. 723-729.
239. Zhao W., Zhang L., Yin Z., Su W., Ren G., Zhou C., You J., Fan J., Wang X. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma development in immunocompetent mice // *Int J Cancer.* – 2011. – Dec 1. – T. 129, № 11. – C. 2651-2661.
240. Zhou B. P., Deng J., Xia W., Xu J., Li Y. M., Gunduz M., Hung M. C. Dual regulation of Snail by GSK-3beta-mediated phosphorylation in control of epithelial-mesenchymal transition // *Nat Cell Biol.* – 2004. – Oct. – T. 6, № 10. – C. 931-940.
241. Zhou M., Wang H., Zhu J., Chen W., Wang L., Liu S., Li Y., Wang L., Liu Y., Yin P., Liu J., Yu S., Tan F., Barber R. M., Coates M. M., Dicker D., Fraser M., Gonzalez-Medina D., Hamavid H., Hao Y., Hu G., Jiang G., Kan H., Lopez A. D., Phillips M. R., She J., Vos T., Wan X., Xu G., Yan L. L., Yu C., Zhao Y., Zheng Y., Zou X., Naghavi M., Wang Y., Murray C. J., Yang G., Liang X. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2016. – Jan 16. – T. 387, № 10015. – C. 251-272.