

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПАСТЕРА»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

ДЗЕМОВА

Александра Андреевна

**«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ И
ИСХОДОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С С УЧЁТОМ
ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ»**

3.1.22 – инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Эсауленко Елена Владимировна

доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург – 2022г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИСХОДАХ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОВЕДЕНИИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Представления о естественном течении хронического гепатита С в современных условиях.....	15
1.1.1 Естественное течение вирусного гепатита С	15
1.1.2 Современные представления о фиброзе печени и методы его оценки	19
1.1.3 Факторы, ассоциированные с более быстрым прогрессированием заболевания печени при естественном течении хронического гепатита С	24
1.2. Исходы хронического гепатита С с учётом этиотропной терапии	28
1.2.1 Совокупный эффект от применения современных подходов к лечению пациентов с хроническим гепатитом С.....	28
1.2.2 Риск прогрессирования заболевания печени после этиотропной терапии и возможные его клинические и лабораторные предикторы	33
1.3 Представления о скрытой HCV-инфекции	39
1.4 Причины неудач современной противовирусной терапии	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	51
2.2 Используемые схемы терапии	52
2.3 Методы исследования	53
2.3.1 Клинико-лабораторное и инструментальное обследование	53
2.3.2 Молекулярно-биологические методы	56

2.3.2.1 Выделение нуклеиновых кислот.	56
2.3.2.2 Полимеразная цепная реакция	57
2.3.2.3 Выявление мутаций резистентности (RAS) к ПППД	58
2.3.3 Методы статистической обработки полученных данных	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ	61
3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа, на старте терапии	61
3.2 Результаты наблюдения после терапии	70
3.2.1 Динамика лабораторных показателей, плотности печени и степени фиброза	70
3.2.2 Динамика индексов FIB4 и APRI и возможность их использования для оценки фиброза после лечения	77
3.2.3 Анализ случаев неблагоприятных исходов заболевания печени после успешной противовирусной терапии	80
3.3 Частота скрытой HCV- инфекции у пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа	85
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С УЧЁТОМ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИРУСА	87
4.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов, развивших рецидив	87
4.1.1 Сравнительная характеристика пациентов с рецидивом и достигших устойчивого ответа на старте терапии	87
4.1.2 Клинико-лабораторная характеристика пациентов в точке рецидива	91
4.2 Результаты анализа на мутации резистентности вируса гепатита С к препаратам прямого действия	92

4.3 Результаты долгосрочного наблюдения за пациентами, развивших рецидив ..	94
4.4 Клинические случаи неудачной терапии хронического вирусного гепатита С	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	103
ВЫВОДЫ	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АФП – альфа-фетопротеин
ВГС – вирус гепатита С
ВЕЛ – велпатасвир
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВОК – воксилапревир
ВРВП – варикознорасширенные вены пищевода
ГГТП – дезоксирибонуклеиновая кислота
ГЛК – глекапревир
ГРЗ – гразопревир
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДАК – даклатасвир
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗК – звездчатые клетки
ИМП – ингибиторы металлопротеиназ
ИМТ – индекс массы тела
ИНФ – интерферон
ИФА – иммуноферментный анализ
КИБ – клиническая инфекционная больница
ЛЕД – ледипасвир
МП – металлопротеиназы
НЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НИИ – научно-исследовательский институт
ОГС – острый гепатит С
ОМБ – омбитасвир
ПВТ – противовирусная терапия
ПЕГ-ИНФ – пегилированные интерфероны

ПЕГ-ИНФ α – пегилированный интерферон α

ПППД – препараты прямого противовирусного действия

ПРОД – Паритапревир + Ритонавир+ Омбитасвир+ Дасабувир

ПТВ – паритапревир

РИБ – рибавирин

РНК – рибонуклеиновая кислота

РЦВГ – референс центр по мониторингу за вирусными гепатитами

Роспотребнадзора

СД – сахарный диабет

СИМ – симепревир

СОФ – софосбувир

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ФП – фиброз печени

ХГС – хронический гепатит С

ЦП – цирроз печени

ЭЛБ – элбасвир

EASL – European Association For The Study Of The Liver (Европейская ассоциация по изучению болезней печени)

F – стадия фиброза по шкале METAVIR

HBV – Hepatitis B Virus

HCV – Hepatitis C Virus

HLAII – антигены главного комплекса гистосовместимости 2 класса

IC50 – концентрация лекарственного препарата, необходимая для подавления репликации на 50%

NK-клетка – natural killer cell (естественная киллерная клетка)

RAS - resistance associated substitution (мутация, ассоциированная с лекарственной резистентностью)

RAV - resistance associated variant (варианты вируса, ассоциированные с резистентностью)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

После появления препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для этиотропной терапии хронического гепатита С (ХГС) стало возможным внедрение глобальных и региональных программ по элиминации ХГС как угрозы здоровью населения. В 2016 г. одобрена программа всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по элиминации вирусных гепатитов [186].

По итогам первого этапа программы (2016-2021гг.) большинство стран не достигло заявленных целей, и ХГС по-прежнему остаётся проблемой для мирового здравоохранения [44,187].

В 2019 г. у 1,5 миллиона человек впервые выявлен ХГС и 290 тыс. человек умерло от причин, связанных с ХГС. В мире вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано около 70-80 млн. человек и только около 20% выявлено (15,2 млн) [187]. Мировой охват терапией с 2015 г. увеличился практически в 10 раз, что позволило впервые изменить тенденцию к росту смертности от гепатита С [187].

В России за последние семь лет (2015-2021 гг.) сформировался тренд к снижению заболеваемости [3,4,25].

Резкое снижение заболеваемости за 2020-2021 гг. (на 45%), вероятнее, связано с недостаточностью скрининга в условиях пандемии COVID-19 [44].

Охват терапией увеличивается, но остаётся недостаточным для снижения распространения HCV- инфекции [25,30].

Доказано, что устойчивый вирусологический ответ (УВО) ассоциируется со снижением риска развития печёночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными больными и больными с неудачей лечения, независимо от схемы противовирусной терапии (ПВТ) [48,52,59,119, 135,168,175,180].

Но по мере накопления опыта долгосрочного наблюдения за пациентами после успешной ПВТ становится очевидным, что остаётся риск прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной

карциномы (ГЦК) после эрадикации вируса [6, 16, 99, 116, 128, 130, 135, 156, 165, 176, 193].

Стратификация таких рисков и разработка критериев выздоровления от HCV-инфекции для оптимизации наблюдения за пациентами после ПВТ и снижения бремени ХГС требует дальнейших исследований [6,130].

Активно изучаются механизмы и предикторы как регресса фиброза, так и прогрессирования [51, 84, 101, 107, 123, 194, 202], что позволит усовершенствовать диспансерное наблюдение за пациентами после лечения, а также найти возможные инструменты влияния на имеющийся фиброз. В связи с этим встаёт вопрос об оценке фиброза после лечения. Биопсия печени практически уступила место неинвазивным методикам, и эластометрия является наиболее часто используемым методом оценки степени фиброза перед терапией [35].

В связи с увеличением охвата терапией, пациентов с циррозом печени (ЦП) и выраженным фиброзом, достигших УВО и требующих пожизненного наблюдения после лечения, будет становиться всё больше. Программы длительного наблюдения за пациентами связаны с большими экономическими затратами и нагрузкой на специалистов здравоохранения. Поэтому всем пациентам с выраженным фиброзом и циррозом после лечения эластометрию выполнять экономически не выгодно. В этой связи привлекательным становится использование простых расчетных показателей. Такие индексы как FIB4 и APRI используются давно и включены в мировые и российские рекомендации для оценки степени фиброза печени до ПВТ [8, 79, 174], но возможность их применения для оценки фиброза после терапии, а также в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после достижения УВО только начинает изучаться [35, 37, 110, 149].

В контексте возможности снятия диагноза у пациентов, достигших УВО и их безопасности в эпидемиологическом отношении как источников инфекции актуальным становится вопрос о встречаемости скрытой HCV-инфекции [100].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность современной терапии, практикующим врачам приходится сталкиваться с проблемой оптимального выбора схемы ПВТ, учитывая экономические аспекты, коморбидные состояния и

возможность развития мутаций резистентности вируса к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) [2, 10, 91, 141, 161].

В реальной клинической практики формируется образ «сложного пациента», требующего индивидуального подхода к выбору схемы терапии, её длительности и тактики наблюдения после лечения.

Степень разработанности темы исследования

УВО у пациентов с ЦП ассоциируется со снижением риска развития печеночных и внепеченочных осложнений независимо от использованной схемы терапии [48, 52, 59, 119, 135, 168, 169, 175, 180].

В сценариях терапии некоторых пациентов необходимо учитывать возможность появления мутаций, ассоциированных с резистентностью вируса к ПППД, которые влияют на эффективность терапии [2, 10, 141, 191].

Описано дальнейшее прогрессирование фиброза, декомпенсация цирроза и развитие ГЦК у пациентов, достигших УВО после этиотропной терапии хронической HCV-инфекции с использованием ПППД, что требует длительного периода наблюдения даже после успешной терапии [6, 16, 116, 123, 125, 130, 156].

Использование APRI и FIB-4 может привести к риску переоценки стадии фиброза из-за влияния некровоспалительной активности на уровень трансаминаз. Поэтому есть исследования, которые обосновывают использование различных пороговых значений в зависимости от уровня трансаминаз крови [195].

Многообещающими в плане прогнозирования риска ГЦК и декомпенсации функции печени являются такие неинвазивные маркёры фиброза как FIB-4 и APRI. Низкий риск развития ГЦК после ПВТ имеют пациенты с ЦП, но низкими показателями FIB-4 ($<3,25$). Стойкое повышение FIB-4 ($>3,25$) и/или APRI ($>1,5$) после эрадикации вируса прогнозировало ГЦК среди тех, у кого не было цирроза печени изначально [37, 58, 126, 149].

Понятие скрытой HCV-инфекции введено в 2004 г. и определяется как наличие РНК ВГС в гепатоцитах или мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) без обнаруживаемой РНК ВГС в сыворотке [54, 148].

Существование скрытой инфекции в отдельных клинических группах и в популяции в целом достаточно хорошо освещено в литературе [41, 65, 70, 71 73, 86, 90, 118]. А встречаемость у пациентов, достигших УВО после использования ПППД и её клиническая значимость изучается [29, 89, 100, 106,114, 120, 121, 184, 189, 197].

Цель исследования

Оценить исходы ХГС у пациентов, получивших этиотропную терапию на разных стадиях заболевания, для оптимизации выбора схемы ПВТ и обоснования стратификации рисков развития ГЦК и декомпенсации функции печени после успешной ПВТ.

Задачи исследования

1. На основании данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования охарактеризовать пациентов, получающих этиотропную терапию ХГС в современных условиях.
2. Проанализировать динамику результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования у пациентов с ХГС после успешной этиотропной терапии для определения возможных причин и предикторов прогрессирования фиброза, декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов, достигших УВО.
3. Обосновать возможность использования простых расчетных показателей FIB4, APRI, MELD для оценки фиброза печени после терапии и в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после достижения УВО для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами после терапии.
4. Определить встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции после этиотропной терапии.
5. Дать клинико-лабораторную характеристику рецидива HCV-инфекции с учётом мутаций резистентности ВГС.

Научная новизна исследования

Впервые описаны исходы ХГС после успешной терапии у пациентов в зависимости от стадии заболевания на старте ПВТ.

Впервые дано научное обоснование поиска предикторов повышенного риска декомпенсации функции печени и развития ГЦК у пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени.

Обоснована возможность использования расчетных показателей FIB4 и APRI для оценки степени фиброза у пациентов после успешной ПВТ и у пациентов с нормальными значениями АЛТ и АСТ. Предложены оптимальные пороговые значения индексов, определяющие выраженный фиброз и цирроз печени.

Исходный уровень плотности печени ≥ 30 кПа, индекс MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB4 $\geq 3,25$ в точке УВО впервые предложены в качестве предикторов повышенного риска декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени после успешной ПВТ.

Впервые определена встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО.

Впервые обосновано выявление пациентов, относящихся к категории сложных для лечения при использовании ПППД для улучшения эффективности терапии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные результаты расширяют представление о влиянии УВО на течение ХГС в зависимости от исходной стадии заболевания перед ПВТ.

Определена встречаемость случаев декомпенсации цирроза печени, развития ГЦК, прогрессирования фиброза печени и вторичной скрытой HCV-инфекции у успешно пролеченных пациентов с ХГС. Рассмотрены возможные причины отрицательной динамики заболевания печени после достижения устойчивого вирусологического ответа. Выявлены возможные предикторы повышенного риска неблагоприятных исходов ХГС и предложено использование простых расчётных индексов для оценки фиброза после терапии, что может помочь оптимизировать и

упростить мониторинг за пациентами после терапии с акцентом внимания на группе высокого риска.

В условиях применения современной высокоэффективной терапии ХГС препаратами прямого действия определена группа пациентов с риском развития рецидива и даны рекомендации по выбору схемы терапии таким пациентам. Приведены клинические примеры неэффективной терапии безинтерфероновыми схемами.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применялась методологическая база, основанная на методах доказательной медицины. Для достижения поставленной цели применялись адекватные клинические, лабораторные и инструментальные методы. Для анализа данных использованы методы описательной, сравнительной непараметрической статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

Объектом исследования явились пациенты, достигшие УВО после этиотропной терапии ХГС и пациенты с рецидивом после терапии ПППД. Изучаемыми явлениями стали прогрессирование и регресс фиброза после этиотропной терапии HCV-инфекции, риски неблагоприятных событий после терапии, встречаемость вторичной скрытой HCV-инфекции и рецидив HCV-инфекции после терапии ПППД.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Пациенты, получающие ПВТ хронического гепатита С в современных условиях, характеризуются длительным сроком заболевания и высокой распространённостью коморбидности. У половины определяется выраженный фиброз или цирроз печени.

2. После достижения УВО возможен как регресс фиброза, так и прогрессирование. У пациентов с циррозом печени сохраняется риск развития неблагоприятных исходов ХГС в виде декомпенсации цирроза и развития ГЦК.

FIB4 и APRI могут быть использованы после терапии как простые инструменты оценки фиброза, но с более низкими пороговыми значениями. Индекс MELD на старте ПВТ, FIB4 в точке УВО и плотность печени на старте ПВТ предложены для оценки риска неблагоприятных исходов ХГС у пациентов с циррозом печени.

3. Частота вторичной скрытой HCV-инфекции после успешной ПВТ с использованием ПППД составляет 5,5%.

4. Рецидив HCV-инфекции после терапии с использованием ПППД связан с мутациями резистентности, ИМТ \geq 25, наличием СД 2 типа.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выполненных наблюдений, использованием адекватных современных методов исследования.

Материалы диссертации доложены на конференции «Избранные вопросы хронических вирусных инфекций в клинической практике» (г. Санкт-Петербург, 2020 год); на VII Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (г. Сочи, 2020 год, онлайн формат); на XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского "Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы" (г. Москва, 2021 год); на II Всероссийском конгрессе клинической медицины с международным участием имени С.С. Зимницкого (г. Казань, 2021 год); на 8-м Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2021 год); на 31й конференции Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) (Южная Корея, г. Сеул, 2022 год); на 9-й Межрегиональном научно-практическом симпозиуме с международным участием: «Фармакоэкономика вирусных инфекций» (г. Санкт-Петербург, 2022 год).

Подана заявка на получение патента на изобретение «Способ прогнозирования повышенного риска декомпенсации цирроза печени и развития

ГЦК у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС после достижения УВО» 22.07.2022г, регистрационный №2022120470.

Основные положения и результаты исследования внедрены в практическую работу ГКУЗ Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», в педагогический процесс кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Автор совместно с научными руководителями провела определение темы исследования, целей и задач. Автором самостоятельно проведен подбор и анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой проблеме.

Автор самостоятельно проводила клиническое обследование и наблюдение пациентов, провела ретроспективный анализ историй болезней, амбулаторных карт пациентов и формировала группы исследования. Автор полностью сформировала базу данных, выполнила статистическую и графическую обработку материала, обобщила полученные результаты.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы «Материал и методы исследования», 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 литературных источников: 30 – отечественных и 172 – иностранных авторов. Работа изложена на 139 страницах компьютерного набора, содержит 9 таблиц, 18 рисунков и иллюстрирована 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИСХОДАХ ХГС ПРИ ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРОВЕДЕНИИ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Представления о естественном течении ХГС в современных условиях

1.1.1. Естественное течение вирусного гепатита С

Основными свойствами HCV-инфекции, определяющими эпидемиологические особенности, являются низкая клиническая манифестация и выраженный хронизирующий потенциал. 85-90% случаев острого гепатита С (ОГС) протекают в безжелтушной форме, не сопровождаются яркой клинической симптоматикой и чаще проявляются неспецифическими симптомами с незначительным повышением aminotransferases и билирубина. Чаще всего ОГС остается нераспознанным и его клинические последствия связаны с высоким риском хронизации. У 25-40% больных с ОГС происходит выздоровление и элиминация вируса через 6-8 месяцев, а у 60-75%- развивается ХГС [12, 14, 20, 21, 28].

ВГС в острую фазу не оказывает прямого цитопатического действия, а запускает врождённые и адаптивные иммунные реакции, что опосредованно ведёт к поражению гепатоцитов. Основным при острой HCV-инфекции является клеточный иммунный ответ с выделением множества цитотоксических цитокинов, что вызывает уничтожение инфицированных и неинфицированных клеток. Главную роль в эрадикации вируса играет специфический CD8+ Т-клеточный ответ [154, 166].

Биохимическим маркёром лизиса гепатоцитов является повышение уровня трансаминаз в крови, как правило наблюдаемое через 8-10 недель после заражения [28].

При ОГС иммунные механизмы сдерживают ВГС, но как правило не могут устранить инфекцию, в связи с возможностью ускользания вируса от иммунных

систем. Ускользание связано с высокой генетической изменчивостью вируса за счёт мутаций в геноме из-за отсутствия корректирующей активности у РНК-полимеразы вируса и высокой скорости репликации вируса (более чем 10^{12} вирусных частиц в день). В результате быстрой репликации и частой изменчивости в организме человека после инфицирования ВГС возникает множество вариантов вирусных частиц, отличающихся от родительского вируса менее чем на 12% [167]. Такие варианты называются квазивидами [115]. Они способны уклоняться от действия нейтрализующих антител, синтезируемых в ответ на исходный вариант вируса. В организме каждого конкретного человека, инфицированного ВГС, присутствует множество уникальных квазивидов. В каждом квазивидовом наборе существует преобладающий вариант и редкие варианты. Когда иммунная система уничтожает преобладающий вариант, один из редких вариантов занимает его место. Таким способом ВГС уклоняется от действия иммунной системы организма, которая вынуждена постоянно идентифицировать и уничтожать новые варианты вируса [115, 167].

Высокий уровень виремии в острый период сохраняется несколько недель, а затем при хронизации процесса снижается на $2-3 \log_{10}$ и переходит на определённое плато [154].

Причины различных исходов острой HCV-инфекции (спонтанный клиренс или хронизация) чаще всего связывают с иммунологическими особенностями организма пациентов [12, 14].

Более частый спонтанный клиренс ВГС после острой инфекции ассоциирован с клинически манифестным течением ОГС [87], женским полом, что может быть связано с более высоким уровнем гликопротеина НКр46 у женщин, влияющего на активность НК клеток [154] и с генетическими факторами. Однонуклеотидные полиморфизмы IFNL3/IFNL4 и DQB1*03:01 (класс HLA II) могут объяснить примерно 15% спонтанного разрешения острой инфекции [72].

У более чем 70% пациентов развивается персистирующая хроническая HCV-инфекция [12, 28], с которой связано истощение и снижение противовирусной функции специфичных Т-клеток за счёт постоянной стимуляции рецепторов Т-

клеток сохраняющимися вирусными антигенами. При длительной персистенции вируса изменяется функция натуральных киллеров (NK): повышается цитотоксичность и снижается выработка противовирусных цитокинов [154].

ХГС определяется как персистенция РНК ВГС в крови в течение более 6 месяцев после начала острой инфекции [28].

При хронизации инфекционного процесса спонтанное разрешение встречается крайне редко. HCV-инфекцию рассматривают как системную. Во многих исследованиях продемонстрировано возможность внепечёночной репликации, доказана лимфотропность вируса, способность вызывать ряд внепечёночных заболеваний, включая В-клеточные лимфопролиферативные заболевания [49, 201].

В большинстве случаев ХГС длительное время протекает субклинически, но в последующем может привести к прогрессирующему фиброзу, циррозу, развитию ГЦК и внепечёночным проявлениям [12, 14, 28, 49]. Заболевание может протекать с длительной вiremией и слабо выраженным фиброзом или быстро прогрессировать до цирроза печени в течение 10-15 лет. На течение заболевания в большей степени влияют особенности организма хозяина [158, 192].

По клинической картине невозможно дифференцировать минимальный фиброз от выраженного, поэтому для прогнозирования течения заболевания важно понимать факторы риска, продолжительность инфекции и знать стадию фиброза на момент обследования [12]. Существуют разные подходы к оценке скорости прогрессирования заболевания печени при ХГС.

Многочисленные ретроспективные, проспективные и проспективно-ретроспективные исследования продемонстрировали, что в среднем у 25% - 30% пациентов через 20-30 лет ХГС прогрессируют до цирроза печени [111]. Этот показатель сильно варьирует в различных исследованиях от минимального (4%-7%) в группах доноров крови до 24% у пациентов, специализированных гепатологических клиник. Это связано с разной распространённостью факторов риска прогрессирования фиброза среди этих когорт пациентов. В целом,

предполагаемый риск развития цирроза печени через 10 лет варьирует от 2% до 4% [83].

В крупном современном американском исследовании с участием 10,5 тысяч пациентов с известным сроком инфицирования по зафиксированной сероконверсии у 17% через 9 лет наблюдалось развитие цирроза печени [48].

В других исследованиях использовались данные повторных двух биопсий через определённый промежуток времени [80]. В таких исследованиях время до наступления цирроза оценивается как 20-30 лет [45].

По предложению Т. Poynard, если известно время заражения и через какой-то промежуток времени провести биопсию и определить стадию фиброза с использованием количественной системы METAVIR, то можно вычислить по формуле (стадия фиброза по METAVIR от 1-4/время инфицирования в годах) скорость прогрессирования фиброза за год [152].

Все методы имеют ориентировочное значение, потому что процесс фиброгенеза нелинейный и зависит от многих факторов, но наличие фиброза является главным отрицательным прогностическим фактором развития цирроза печени. Поэтому его выявление и уточнение очень важно для прогнозирования течения заболевания [12, 80].

Ещё одним неблагоприятным исходом ХГС является развитие ГЦК. В некоторых источниках утверждается, что ВГС в отличие от вируса гепатита В не является истинно онкогенным вирусом и ГЦК возникает только у пациентов с признаками цирроза печени [13]. Но в последнее время появляются сообщения о возможности ВГС вызывать эпигенетические изменения, такие как модификация хвостов гистонов и метилирование ДНК, что может увеличивать риск канцерогенеза. Например, существует значительная связь между метилированием гена RASSF1A промоторной области и повышением риска развития ГЦК, связанной с ВГВ/ВГС [156].

Риск развития ГЦК на стадии цирроза составляет приблизительно 1–5% в год. Вероятность смертельного исхода в течение первого года после постановки диагноза у пациентов с ГЦК составляет 33% [23].

Цирроз печени и ГЦК действительно вносят наибольшее значение в смертность, связанную с ХГС, но большое бремя и вклад в неблагоприятные исходы вносят и внепечёночные проявления хронической HCV-инфекции. Патогенез системных внепечёночных проявлений ХГС многогранен. И длительная стимуляция В – лимфоцитов, и криоглобулинемия могут приводить к развитию системных заболеваний [23, 49].

1.1.2. Современные представления о фиброзе печени и методы его оценки

Под фиброзом печени (ФП) понимается избыточное отложение экстрацеллюлярного матрикса в ответ на повреждение паренхимы органа. За последние десятилетия удалось значительно расширить знания по молекулярным механизмам фиброгенеза в печени [9, 84].

Известно два патогенетических механизма ФП. Классический механизм по модели заживления ран при хроническом повреждении является универсальным. Осуществляется за счёт вирусиндуцированного иммуноопосредованного воспаления и некроза ткани печени [9, 84, 107]. Воспалительный клеточный инфильтрат секретирует растворимые факторы, главными из которых являются трансформирующий фактор роста $\beta 1$, ангиотензин II, фактор роста соединительной ткани и лептин, активизирующие клетки-источники образования коллагена. Такими клетками могут выступать все синусоидальные клетки: звёздчатые клетки (клетки Ито), портальные фибробласты и эндотелиальные клетки. Основную роль в процессе фиброгенеза играют звёздчатые клетки [84, 200]. При отсутствии повреждающего фактора клетки Ито располагаются в перипортальной зоне синусоида в связи с эндотелиоцитами, способны сокращаться, регулируя кровоток в синусоиде. При действии повреждающего фактора звёздчатые клетки и портальные фибробласты активизируются в миофибробласты и приобретают профиброгенную активность, которая заключается в способности синтезировать белки экстрацеллюлярного матрикса (коллаген I типа, фибронектин, гиалуроновую кислоту) и компоненты, угнетающие распад фиброза (ингибиторы

металлопротеиназ). Звёздчатые клетки также обладают антифиброгенной активностью, экспрессируя протеолитические ферменты, наиболее важными из которых являются металлопротеиназы (МП). При острых процессах, например, при гепатите А, временная активация миофибробластов способствует восстановлению целостности ткани, но фиброгенез уравнивается фибринолизом [113, 200]. При хроническом гепатите постоянная активация миофибробластов повторными повреждениями паренхимы приводят к повышению синтеза коллагена, подавлению синтеза и активности МП и увеличению экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ИМП) [9].

Выработка МП и ИМП регулируется в зависимости от состояния ЗК. На ранних стадиях хронического гепатита ЗК способны продуцировать МП, а полностью активированные синтезируют только ИМП, что приводит к снижению коллагенолитической активности и прогрессированию фиброза печени с отложением патологического коллагена в перисинусоидальном пространстве Диссе, что препятствует обмену веществ между кровью и гепатоцитами [9, 200].

Второй механизм фиброгенеза связан непосредственно с прямым профиброгенным действием вируса. Некоторые белки вируса кроме участия в репликации оказывают влияние на внутриклеточные процессы и инфицированные гепатоциты приобретают способность секретировать профиброгенные медиаторы, такие как трансформирующий фактора роста $\beta 1$, стимулируя ЗК печени к синтезу коллагена в обход классического пути заживления ран [12, 162].

ФП долгое время считался пассивным и необратимым процессом, возникающим вследствие коллапса паренхимы и замещения ее богатой коллагеном тканью. Со времени изучения процесса фиброгенеза в печени стало понятно, что фиброз и даже ЦП обратим. У 70% пациентов с ЦП, вызванным HBV или HCV-инфекциями после подавления репликации вируса наблюдается регресс фиброза [51, 64, 84, 202]. Механизмы обратимости фиброза активно изучаются, что может помочь в поиске методов лечения фиброза. Последние исследования в этом направлении преимущественно касаются моделирования цитокинового и иммунного микроокружения клеток с возможной профиброгенной активностью,

определения состава экстрацеллюлярного матрикса и изучения поведения звёздчатых клеток [84, 144, 194]. В какой момент фиброз становится необратим пока не установлено. Решающее значение в обратимости фиброза имеют механизмы уменьшения количества активированных ЗК. Существует три механизма: апоптоз, старение и возврат к инактивированному фенотипу. Апоптоз активированных ЗК был задокументирован на экспериментальной модели фиброза у грызунов [145]. Возможность возврата ЗК в инактивированное состояние также убедительно доказана на животных моделях. Но такие ЗК сохраняют повышенную способность к реактивации при повторных воздействиях фиброгенных стимулов. Есть исследования, которые свидетельствуют о преобладании механизма инактивации ЗК в процессе регресса фиброза [101].

Оценка выраженности ФП может быть выполнена при морфологическом исследовании ткани печени, полученной при пункционной биопсии. В 1981 году R. G. Knodell предложил ранговый метод для определения степени фиброза. Сейчас существует несколько балльных шкал для оценки фиброза: 0 до 4 баллов (Knodell, METAVIR), от 0 до 6 баллов (Ishak). Наиболее достоверной и часто используемой является четырёх балльная шкала METAVIR, в соответствии с которой выделяют 4 степени фиброза: F0 — отсутствие фиброза, F1 — расширение портальных трактов без формирования септ, F2 — портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 — портальный фиброз в сочетании со множественными септами, без ложных долек, F4 — цирроз печени [18]. Биопсия печени является надёжным методом, но относится к инвазивным вмешательствам с риском развития осложнений и негативным отношением пациентов к процедуре. Кроме того, фиброз может формироваться в печени неравномерно, что при небольшом объёме исследуемой ткани при биопсии может приводить к ошибочной оценке. Последние годы активно развивались неинвазивные методики определения фиброза печени [35, 61, 85, 151].

Сейчас при ХГС чаще всего применяется инструментальный метод диагностики, основанный на измерении эластичности печени с использованием аппарата «ФиброСкан» (Echosens, Франция), генерирующего колебания средней

амплитуды и низкой частоты, которые передаются на ткань печени и создают упругие волны. Первые клинические данные с использованием этого метода были опубликованы в 2003 г. [159]. Скорость распределения волн определяется эластичностью ткани. Фиброз связан со снижением эластичности и увеличением плотности ткани, и чем больше плотность ткани, тем быстрее распространяется волна. Скорость волн измеряется и выражается в килопаскалях (кПа). Объем исследуемой ткани при таком исследовании значительно превышает таковой при биопсии и составляет 6 см³. Результаты эластографии печени коррелируют со стадиями ФП при морфологическом исследовании. В соответствии со шкалой METAVIR стадия F2 соответствует среднему значению эластичности 7,1 кПа, F3 — 9,5 кПа, F4 — 12,5 кПа [15, 40].

Эластография является быстрым, но достаточно ориентировочным методом, позволяя отличить выраженный фиброз (F3 и F4) от его отсутствия (F0) или минимальной степени выраженности (F1), но не является достаточно точным для разграничения стадий незначительного фиброза (F1 и F2) [35]. Эластография имеет ограничения, связанные с ожирением, узкими межрёберными промежутками, объёмными образованиями печени, наличием асцита.

В последние года в практику активно внедряется использование лабораторных маркёров фиброза, прямых и непрямых. Прямые маркеры отражают метаболизм экстрацеллюлярного матрикса. Разработаны чувствительные алгоритмы комбинации сывороточных маркёров, такие как алгоритм ELF (аминотерминальный пептид, проколлаген III типа, ИМП-1 и гиалуроновая кислота), диагностическая панель FibroSpect (гиалуроновая кислота, ИМП-1 и непрямой маркер ФП-альфа 2 макроглобулин). Перспективным является использование прямых маркёров ФП и для определения динамики фиброза после успешного лечения. Ограничение применения прямых маркёров связано с выраженной воспалительной активностью в печени и наличием воспаления другой локализации, то есть неспецифичностью [61, 85].

К непрямым маркёрам фиброза относятся сывороточный уровень АЛТ, АСТ, протромбиновый индекс, количество тромбоцитов. Разработаны и широко

используется несколько индексов, основанных на комбинации маркёров фиброза, наиболее распространенными являются диагностические панели тестов FibroTest (BioPredictive, Франция) и FibroSure (Labcorp., США). FibroTest включает 5 биохимических показателей: альфа 2макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин. Используется математический анализ, позволяющий определить индекс, соответствующей определённой стадии фиброза [85, 151, 53].

С запуском программы элиминации вирусных гепатитов и резкого увеличения охватом противовирусной терапии встал вопрос о необходимости децентрализации оказания медицинской помощи и упрощения обследования пациентов до ПВТ и мониторинга после. В этом аспекте очень привлекательными становятся некоммерческие расчетные показатели для оценки степени фиброза печени, основанные на результатах общепринятых лабораторных обследований. Это FIB-4 и APRI, которые рекомендованы мировыми и отечественными руководящими документами [8, 31, 79, 185].

Ретроспективное исследование 113 пациентов с хроническим гепатитом С продемонстрировало хорошую диагностическую эффективность APRI и FIB-4 для определения прогрессирующего фиброза и цирроза у пациентов с гепатитом С [58].

Индекс FIB-4 (the Fibrosis-4 score) был впервые использован Sterling с соавт. для оценки фиброза печени у пациентов с гепатитом С, коинфицированным вирусом иммунодефицита человека [170]. В дальнейшем эффективность FIB-4 была подтверждена для выявления значительного фиброза при хронических гепатитах В и С [174]. Индекс FIB-4 рассчитывается по формуле: $\text{возраст (лет)} * \text{АСТ} / \text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} * \sqrt{\text{АЛТ}}$, где АСТ – значение аспарагиновой аминотрансферазы пациента, тромбоциты ($10^9/\text{л}$) – число тромбоцитов пациента в 1 л крови, $\sqrt{\text{АЛТ}}$ – квадратный корень значения аланинаминотрансферазы пациента. Выраженный фиброз и цирроз печени ассоциированы со значением FIB-4 > 3,25 [8].

APRI был впервые предложен Wai с соавт. Пороговое значение 1,5 ассоциировано со значительным фиброзом [183].

Индексы FIB-4 и APRI сопоставимы с эластометрией и даже биопсией печени, а в некоторых случаях обладают преимуществом. Есть исследования, в которых индексы FIB-4 и APRI могут использоваться для исключения прогрессирующего фиброза у пациентов с ограничением применения эластометрии из-за ожирения при неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) [38].

В систематическом обзоре Lee и соавт., FIB-4 и APRI были сопоставимы с биопсией печени с точки зрения стратификации риска заболеваемости и смертности, связанных с печенью [109].

Но по мнению Y. H. Yen использование APRI и FIB-4 может привести к риску переоценки стадии фиброза из-за влияния некровоспалительной активности на уровень трансаминаз. Поэтому автор предлагает различные пороговые значения в зависимости от уровня трансаминаз крови [195].

Учитывая, увеличение охвата терапией, пациентов с ЦП и выраженным фиброзом, достигших УВО, будет становиться всё больше. Программы длительного наблюдения за пациентами связаны с большими экономическими затратами и нагрузкой на специалистов здравоохранения. Поэтому всем пациентам с выраженным фиброзом и циррозом после терапии эластометрию выполнять экономически не выгодно. В этой связи FIB4 и APRI могут применяться для оценки динамики фиброза печени после терапии ХГС. Стали появляться исследования, в которых их применение рассматривается и в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после УВО [37, 99, 110, 149].

1.1.3. Факторы, ассоциированные с более быстрым прогрессированием заболевания печени при естественном течении ХГС

Достоверно известно, что наиболее важным фактором, влияющим на скорость прогрессирования фиброза, является степень (активность) внутрипечёночного воспаления. У пациентов со стабильно нормальным значением АЛТ и соответственно с меньшей воспалительной активностью в печени медленнее прогрессирует фиброз [108]. Но учитывая возможность фиброгенеза при ХГС в

обход классической модели заживления ран, у пациентов с нормальным уровнем АЛТ также наблюдается прогрессирующее заболевание печени [199].

На скорость прогрессирования фиброза влияют множество факторов [98, 158, 192].

Вирусные факторы, такие как скорость репликации и уровень вирусной нагрузки не коррелируют со скоростью прогрессирования фиброза [12, 21].

Есть сведения о том, что 3 генотип вируса ассоциирован с более быстрым прогрессированием фиброза, с более частой декомпенсацией заболевания печени и повышенным риском развития ГЦК у пациентов с циррозом печени [98].

Особенности пациента в большей степени определяют прогрессирование фиброза.

Влияние расы на прогрессирование фиброза печени изучается. Исследование, оценивающее скорость прогрессирования фиброза у афроамериканцев по сравнению с европеоидными американцами, не показало существенной разницы [172]. Однако, крупное исследование, проведённое среди американских ветеранов показало, что пациенты испаноязычного происхождения подвергались наибольшему риску цирроза печени (скорректированное отношение рисков [OR] = 1,28, 95% доверительный интервал [ДИ] = 1,21–1,37) и развитию ГЦК (1,61, 95% ДИ = 1,44–1,80), тогда как афро-американцы имели более низкий риск прогрессирования как цирроза, так и ГЦК по сравнению с белыми испаноязычными пациентами даже после поправки на генотип ВГС, лечение ВГС, наличие диабета, индекс массы тела (ИМТ) и другие факторы [74].

Предполагается, что расовое влияние может объясняться различиями в генетических факторах, образе жизни, доступности медицинской помощи у пациентов с разной этнической принадлежностью.

Мужской пол ассоциирован с ускоренным фиброгенезом и большей вероятностью ГЦК, что, вероятно, является следствием большей выраженности воспалительных процессов в ткани печени при ХГС у лиц мужского пола [152]. Среди пациентов старше 50 лет влияние гендерных различий на прогрессирование фиброза уменьшается, так как у женщин после менопаузы риск прогрессирования

возрастает. Это, по-видимому, связано с антифибротическим эффектом эстрогенов. Женщины с многоплодной беременностью в анамнезе и те, кто получает заместительную терапию эстрогенами, частично защищены от ускоренного прогрессирования фиброза [68].

Наиболее доказанным фактором, влияющим на прогноз заболевания, является возраст на момент инфицирования ВГС [152, 158].

Полногеномные ассоциативные исследования последних лет позволили выявить полиморфизмы генов хозяина, предсказывающих прогрессирование заболевания печени при ХГС [132].

Noureddin и соавт. обнаружена связь между однонуклеотидной последовательностью (SNP) в/около локуса IFNL3/IFNL4 (ранее ИЛ28) на 19 хромосоме rs12979860 и прогрессированием фиброза у пациентов с ХГС. У пациентов с генотипом CC риск развития неблагоприятного клинического исхода (смерть, асцит, спонтанный бактериальный перитонит, варикозное кровотечение, печеночная энцефалопатия или гепатоцеллюлярная карцинома) был в два раза выше, чем у пациентов с другим генотипом. Интересно, что ранее было доказано, что эта же последовательность с вариантом CC ассоциирована с большей вероятностью спонтанного клиренса ВГС после острой инфекции. Авторы пришли к выводу, что генотип CC ассоциирован с состоянием усиленного противовирусного иммунного ответа, который, с одной стороны приводит к большей вероятности клиренса вируса, а с другой, к большей некрвоспалительной активности. Различные провоспалительные и противовирусные цитокины могут приводить к усилению воспаления в ткани печени и более высоким показателям клиренса вируса на ранних стадиях инфекции. И эти же цитокины могут ускорять клиническую декомпенсацию у пациентов на поздней стадии заболевания [132].

Характеристики вируса, пол, возраст, генетические факторы не поддаются коррекции, а с терапевтической и профилактической точки зрения большое внимание всегда уделялось модифицируемым факторам риска особенно до введения в практику безинтерфероновых схем терапии с целью выявления

приоритетных к терапии групп пациентов и противопоказаний к терапии интерфероном.

Известно, что факт систематического употребления алкоголя является предиктором быстрого прогрессирования и неблагоприятных исходов ХГС [134].

Ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет, артериальная гипертензия характеризуют метаболический синдром, влияние которого на патологию печени неоспоримо. Следствием множественных метаболических нарушений является развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), в частности стеатоза. Распространенность НАЖБП в мире варьирует от 6,3 до 33%, в среднем 20% [23, 181, 196].

В России в результате проведения скрининговой программы НАЖБП была выявлена у 37,3% обследованных, причем 75,6% из них имели стеатоз, 24,4% – стеатогепатит и 0,8% – цирроз печени [7].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС можно ожидать, что эти две нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. В свою очередь многочисленные исследования показывают участие хронической HCV-инфекции в развитие стеатоза [6, 17, 129].

Перегрузка железом также ассоциирована с более быстрым прогрессированием фиброза [46].

Маркёры HBV- инфекции часто обнаруживаются у пациентов с ХГС ввиду схожести путей передачи. Известно, что ВГВ и ВГС модулируют друг друга во время хронической инфекции. HCV-HBV коинфекция связана с более низкими уровнями вирусной нагрузки для обоих вирусов, хотя виремия ВГВ снижается в большей степени [97].

ВГС снижает экспрессию белков ВГВ и ингибирует репликацию ВГВ в печени коинфицированных пациентов [88].

В крупном американском исследовании изучались долгосрочные клинические исходы у пациентов с HCV-HBV коинфекцией. Было обнаружено, что по сравнению с пациентами с HBV-моноинфекцией, пациенты с HCV-HBV коинфекцией и положительными по HBV ДНК имели значительно повышенный

риск развития цирроза печени (увеличение на 89%), ГЦК (увеличение на 112%) и смерти (увеличение на 62%) в среднем за 7,4 года наблюдения. Напротив, при отсутствии репликации ВГВ клиническое течение было сходным с таковым у пациентов с моноинфекцией ВГС. Эти различия сохранялись после корректировки на потенциальные факторы риска, включая демографические, клинические и связанные с противовирусным лечением [104].

Вопрос о влиянии скрытого гепатита В на течение ХГС изучается и актуален особенно в контексте возможной реактивации HBV-инфекции после эрадикации ВГС. По данным литературы распространённость скрытой HBV-инфекции у пациентов с ХГС может быть от 25% до 50% [36, 63].

Еще одной существенной проблемой является ко-инфекция ВИЧ и ХГС. Согласно имеющимся данным, в среднем 25% пациентов с ВИЧ коинфицированы ВГС [1, 6].

Скорость прогрессирования фиброза выше у пациентов коинфицированных ВИЧ [102], даже при антиретровирусной терапии [67].

Низкий уровень CD4 лимфоцитов также является фактором риска развития ГЦК [1].

1.2. Исходы ХГС с учётом этиотропного лечения

1.2.1 Совокупный эффект от применения современных подходов к лечению пациентов с ХГС

Цель этиотропной терапии ХГС - это достижение УВО, который на сегодняшний день является достоверным маркёром эрадикации вируса и ассоциируется со снижением риска развития печёночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными больными и больными с неудачей лечения, независимо от схемы ПВТ [48,52,59,119, 135,168,175,180].

УВО определяется как отсутствие РНК ВГС в крови с чувствительностью тест системы 10 МЕ/мл через 12-24 недель после окончания терапии [175].

В одном из ретроспективных исследований с участием пациентов с декомпенсированным циррозом печени, ассоциированным с HCV-инфекцией, получавших лечение на основе софосбувира, УВО был связан со значительным снижением риска трансплантации или смерти (OR 0,12; 95% ДИ 0,04–0,38) [168].

Французское проспективное исследование продемонстрировало ежегодную смертность, связанную с заболеванием печени у пациентов, достигших УВО - 0,36% по сравнению с 0,96% у пациентов без УВО. А у пациентов с циррозом показатель смертности в группах с УВО и без составил 0,64% и 1,57% соответственно [52].

В шотландском исследовании продемонстрировано снижение риска смерти и декомпенсации на 90% после УВО [119].

Крупная программа расширенного доступа к лечению ХГС в Великобритании показала снижение частоты случаев декомпенсации с 18% в первые шесть месяцев от начала леченияППД до 7% в течение последующих 6-15 месяцев [59].

В Японском исследовании ни у одного из 457 пациентов, вылеченных от ХГС, не развилась декомпенсация через 10 лет после достижения УВО [135].

В крупном американском исследовании показано, что после 9 лет наблюдения у пациентов с ХГС, получивших лечение и достигших УВО частота развития цирроза печени была ниже на 22%, а смертность на 88% по сравнению с нелечеными пациентами [48].

Наблюдения за пациентами после успешной этиотропной терапии, ожидающих трансплантации печени показали возможность снятия пациентов с листа ожидания, но при этом риск декомпенсации и повторного включения в лист ожидания сохранялся. Показатели MELD улучшились у большинства пациентов, достигших УВО, у 17% они остались неизменными и ухудшились у одной четвертой [76, 138, 147, 180].

После эрадикации ВГС и риск развития ГЦК у пациентов с циррозом значительно снижается (на 80%) независимо от схемы терапии [52, 75, 81, 96, 112, 128].

Результаты некоторых исследований с более высоким риском развития ГЦК после успешного лечения ПППД по сравнению со схемами с интерфероном [62] были опровергнуты ввиду более частой распространённости среди пациентов, пролеченных ПППД, сопутствующих факторов риска, таких как пожилой возраст, декомпенсированный ЦП, СД [52, 95, 160].

Вместе со снижением рисков по прогрессированию фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития ГЦК у пациентов с циррозом печени после длительного наблюдения за пациентами после достижения УВО доказана возможность регресса фиброза и даже цирроза печени [16, 51, 202].

Помимо клинической, экономическая целесообразность ПВТ также продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Фармакоэкономический анализ (2002–2013) показал, что через 5 лет после достижения УВО стоимость медицинской помощи у больных уменьшается в 13 раз за счет снижения частоты ГЦК и смертности по сравнению с пациентами, не ответившими на ПВТ или не получавшими лечение [24, 169].

Благодаря появлению ПППД для лечения ХГС с эффективностью, близкой к 100% и высоким профилем безопасности, стала возможной идея элиминации. Поворотным моментом в истории борьбы с ХГС стала глобальная стратегия сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами, одобренная в 2016 г. и направленная на элиминацию вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 г. [186].

В соответствии с принятой стратегией к 2020 г. предполагалось снизить заболеваемость на 30%, к 2030 г. – на 80%, а смертность, соответственно, на 10% и 65%. К 2030 г. должно быть выявлено 90% инфицированных, а охват терапией нуждающихся должен быть увеличен до 80%.

Для осуществления поставленных целей изменились мировые тенденции в подходах к терапии. Теперь ключевые мировые и отечественные рекомендации по лечению ХГС едины. Произошёл переход от подхода клинической приоритизации к подходу «Лечим всех». Основа современной стратегии элиминации ХГС – это применение пангенотипных режимов противовирусной терапии, простые и

стандартизированные подходы к оказанию помощи, децентрализация оказания помощи [8, 31, 79, 185]. Терапия показана теперь всем пациентам с репликацией независимо от стадии заболевания.

Итоги осуществления первого этапа стратегии (2016-2020гг). демонстрируют значительные сдвиги, но всё же заявленных результатов большинство стран не достигло. По данным отчёта ВОЗ в 2019 г. оценочное число инфицированных ВГС могло быть около 75-80 млн. человек, в то время, как только 21% выявлено (это 15,2 млн). Ежегодно выявляется около 1,5 млн. инфицированных. Охват терапией увеличился к 2019 г. по сравнению с 2015 г. практически в 10 раз с 1 млн до 9,4 миллиона человек, но составил только 13% от инфицированных. И всё-таки такого расширения масштабов лечения оказалось достаточно, чтобы впервые обратить вспять тенденцию к росту смертности от гепатита С. В 2019 г. 290 000 человек умерли от причин, связанных с гепатитом С (в 2016 г.- 399 000) [187].

В России за последние семь лет сформировался тренд к снижению заболеваемости ХГС. За период 2015-2019 гг. показатель снизился на 18% (с 38 ⁰/₀₀₀₀ до 31 ⁰/₀₀₀₀) [3, 4, 19, 25]. В 2020 г. по данным официальной статистики заболеваемость составила 16,7⁰/₀₀₀₀, а в 2021 - 16,4 ⁰/₀₀₀₀. Таким образом, в 2020-2021гг. заболеваемость снизилась по сравнению с 2019г. на 46% [25]. Но такое резкое снижение числа новых случаев может быть связано с сокращением объема обследований, снижением обращаемости пациентов за амбулаторной помощью и скринингового обследования в период осуществления противоэпидемических мероприятий по коронавирусной инфекции COVID-19 [25, 44].

Ежегодно прирост впервые регистрируемых случаев до 2019 г. составлял более 40 000, снизившись в 2020 г. в два раза (24 524 случая). Кумулятивное число пациентов с ХГС увеличивается, достигнув в 2020 г. – 621468, что на 72750 (11,4%) больше, чем в 2015г. (562 622 случаев) [3, 4, 19, 25].

Большая проблема заключается в том, что в России до сих пор нет данных о точном числе людей, живущих с хроническим гепатитом и истинный масштаб бремени неизвестен [22, 27].

По данным РЦВГ смертность от причин, связанных с ХГС в России сохраняется высокой: в 2015 году – 3,7 ‰, в 2020 году – 3,6 ‰. В то же время показатель смертности по состоянию на 2019г., рассчитанный в результате математического моделирования составил 8,34 ‰. Ежегодно от ХГС может умирать около 17 000 человек [26, 27].

По данным федерального регистра в 2015 г. доля больных ХГС с продвинутой стадией заболевания (фиброз 3 и 4 стадии по METAVIR) составила около 20%. По ряду некоторых исследований можно судить об изменении структуры тяжести цирроза печени за последние 5 лет. Доля декомпенсированного цирроза снизилась на 8% [19, 23]. Это отражает возможность компенсации цирроза печени после успешной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) [5, 76, 138, 147, 180].

По результатам мониторинга закупок препаратов бюджет на терапию ХГС вырос более чем в 4 раза по сравнению с 2014 г. (с 2,33 млрд. рублей в 2014 г. до 9,5 млрд. рублей в 2021 г.). По сравнению с 2020 г. бюджет вырос на 35%. Расчётное число пациентов, которые могли быть обеспечены терапией в 2021 г., составило 28,5 тысяч человек. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и EASL 64% всех схем лечения являются пангенотипными. Ежегодно бюджет на ПППД растёт в среднем на треть и более, однако, учитывая, что фактическое число больных ХГС возможно более 3 млн, охват терапией по-прежнему недостаточный и составляет только около 1% [30].

Несмотря на выраженный клинический эффект от современных подходов к лечению ХГС, сохраняется остаточный риск прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития ГЦК даже после достижения УВО [6, 130].

В обширном обзоре Francesco Negro подчёркивается необходимость разработки более чётких рекомендаций для стратификации уровней риска неблагоприятных событий у пациентов после лечения, особенно в условиях упрощения мониторинга пациентов до, во время и после терапии, что оправдано из-за экономических соображений, но может быть преждевременным в отношении сложных пациентов, требующих персонализированного подхода [130].

1.2.2 Риск прогрессирования заболевания печени после этиотропной терапии и возможные его клинические и лабораторные предикторы

Изучение естественного течения HCV-инфекции достоверно доказало, что степень внутripечёночного воспаления, биохимическим маркёром которого является повышение трансаминаз в крови, в большей степени чем все другие факторы влияет на прогрессирование фиброза [12, 162].

У пациентов со стабильно нормальным значением АЛТ и соответственно с меньшей воспалительной активностью в печени медленнее прогрессирует фиброз [199].

В крупных исследованиях (834 и более тысячи пациентов) продемонстрировано сохранение повышенных уровней печёночных ферментов у 10-15% пациентов после успешного этиотропного лечения ХГС [116].

Повышенные уровни трансаминаз после лечения прежде всего связаны с такими коморбидными состояниями как сахарный диабет и злоупотребление алкоголем. Кроме этого, есть исследования, в которых сообщается о повышенном индексе массы тела, как факторе риска сохраняющейся цитолитической активности. Продемонстрировано, что пациенты с ожирением после эрадикации ВГС чаще имеют повышенные значения печёночных ферментов и большой риск прогрессирования фиброза и развития цирроза печени после ПВТ. Но при этом ИМТ не ассоциировался с повышенным риском развития ГЦК и повышением смертности [116, 171].

Ожирение в сочетании с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом, артериальной гипертензией характеризует метаболический синдром. Метаболические нарушения доказано приводят к жировой неалкогольной болезни печени, в частности стеатозу и стеатогепатиту. НЖБП является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени и основной причиной заболеваемости и смертности, связанных с печенью, во всем мире, соответственно может часто сочетаться с хроническим гепатитом С и усугублять его бремя для здоровья [6, 77, 156, 181, 196].

У пациентов с хроническим гепатитом С и стеатозом наблюдается ускоренное прогрессирование фиброза печени и повышенный риск развития ГЦК [47].

Эрадикация вируса может приводить к регрессу стеатоза, если природа его преимущественно «вирусная», но НЖБП широко распространена в популяции. Американское исследование сообщает о 47,5% пациентах со стеатозом среди достигших УВО, а значит у части пациента даже после достижения УВО возможно прогрессирование стеатоза, стеатогепатита и соответственно фиброза до цирроза печени [133].

Именно НЖБП может объяснять несоответствие между эрадикацией вируса и сохраняющейся цитолитической активностью в печени, а также прогрессированием заболевания печени у пациентов с повышенным ИМТ после достижения УВО. Это подтверждено в исследованиях с участием пациентов, пролеченных как интерферонсодержащими схемами, так иПППД [57, 171].

В американском исследовании показано, что у всех пациентов плотность печени уменьшилась после леченияПППД, но у пациентов со стеатозом наблюдались более высокие средние значения плотности (≥ 7 кПа) по сравнению с пациентами без стеатоза, а у 6,25% из них наблюдался прогрессирующий фиброз [133].

В ретроспективном исследовании с участием 515 пациентов с выраженным фиброзом и успешно пролеченныхПППД показано, что наличие стеатоза до терапии увеличивало в 7,5 раз риск смерти от всех причин, связанных с печенью. Декомпенсация произошла у 24 пациентов в течение двух летнего периода наблюдения после терапии [143].

Известно, что сахарный диабет 2 типа является основным фактором клинического прогрессирования ХГС. В свою очередь и хроническая HCV-инфекция способствует изменению метаболизма глюкозы, вызывая резистентность к инсулину, которая может прогрессировать до диабета 2 типа [47].

СД 2 типа может продолжать влиять на клиническое прогрессирование заболевания печени даже после эрадикации вируса [176].

В крупном исследовании с участием 1000 пациентов с выраженным фиброзом/циррозом печени и СД, достигших УВО, за которыми наблюдали в среднем 5,7 года, у 51 пациента развилась ГЦК, а у 101 наблюдалось клиническое прогрессирование заболевания [176].

В другом ретроспективном одноцентровом исследовании ГЦК развилась у 28 из 505 пациентов с циррозом печени, получавших ПППД после 25 месяцев наблюдения. Предикторами ГЦК стал мужской пол (OR 6,17; 95% ДИ 1,44-26,47; $P = 0,01$), наличие СД (OR 2,52; 95% ДИ 1,08-5,87; $P = 202,03$) и высокие индексы неинвазивных маркёров фиброза [156].

В большом ретроспективном исследовании с участием 33 033 ветеранов, получавших ПППД и наблюдавшихся в среднем в течение трёх лет, СД был связан с повышенным риском смертности (скорректированный OR = 1,25; 95% ДИ 1,10-1,42), развития цирроза печени (скорректированный OR = 1,31; 95% ДИ 1,16-1,48), декомпенсации функции печени (скорректированный OR = 1,74, 95% ДИ 1,31-2,31) и ГЦК (скорректированный OR = 1,32, 95% ДИ 1,01-1,72) среди пациентов без исходного цирроза [42].

Злоупотребление алкоголем также является причиной прогрессирования заболевания печени после УВО [48].

В шотландском исследовании с участием 1215 больных ХГС с ИФН-индуцированным УВО было отмечено увеличение госпитализаций, связанных с заболеванием печени во всей выборке в 10,5 раз по сравнению с общей популяцией, а в группе пациентов без цирроза в 5,9 раз. Причиной большинства этих госпитализаций стало злоупотребление алкоголем [94].

Употребление алкоголя также было независимым фактором прогрессирования портальной гипертензии в японской когорте из 457 пациентов с компенсированным циррозом печени после терапии с использованием интерферонов, но при этом повышения риска ГЦК не наблюдалось [135].

Во французском исследовании независимым предиктором развития ГЦК у пациентов после успешного лечения кроме повышенного уровня ГГТП в крови,

первого генотипа и сниженного количества тромбоцитов стало чрезмерное употребление алкоголя (OR 1,66, 95% ДИ 1,22-2,26, $p=0,001$) [128].

В недавнем ретроспективном американском исследовании с использованием большой когорты ветеранов с ХГС, достигших УВО после леченияППД, избыточное потребление алкоголя и 3 генотип ВГС (независимо от ИМТ, СД и возраста) увеличивало риск возникновения ГЦК [99].

В последнее время всё больше публикаций о возможности эпигенетического влияния ВГС на процесс канцерогенеза в печени. После эрадикации вируса «эпигенетические метки» могут сохраняться, являясь основой для остаточного риска развития ГЦК после достижения УВО [146, 156, 193].

Некоторые исследователи считают, что существует «предельная точка», после пересечения которой, канцерогенез, связанный с ВГС, начинает развиваться независимо от вируса, за счёт созданной им «канцерогенной среды» [146, 193].

Есть сведения и о возможности продолжения процесса фиброгенеза в отсутствие вируса после успешной терапии. [127, 123].

Таким образом, множество отечественных и зарубежных исследований подтверждают остаточный риск прогрессирования заболевания печени после эрадикации вируса. Для оптимизации диспансерного наблюдения за пациентами после терапии важно выявить факторы с прогностической ценностью, что позволит исключить пациентов с низким риском прогрессирования фиброза, цирроза и развития ГЦК после достижения УВО из программ наблюдения [130].

Международные и отечественные ассоциации по изучению болезни печени рекомендуют наблюдение после УВО с помощью УЗИ и тестирование крови на АФП каждые шесть месяцев после ПВТ у пациентов с циррозом. Пациенты с более низкими стадиями фиброза, если у них нет сопутствующих коморбидных состояний могут считаться излеченными и сниматься с учёта. Наблюдение за пациентами без цирроза, но с прогрессирующим фиброзом (F3) может рассматриваться “на основе индивидуальной оценки риска” в соответствии с руководящими принципами AASLD/IDSA [8, 31, 79, 185]. Но как оценивать этот риск, единого мнения пока нет.

Было предложено несколько алгоритмов, определяющих различные уровни риска. Как долго следует наблюдать за пациентами после терапии не определено.

В недавнем ретроспективном исследовании 48 135 ветеранов, достигших УВО после схем лечения на основе ИФН или ПППД, ежегодный риск развития ГЦК оставался значительным до 10 лет после УВО [149].

В другом исследовании на основании построения модели естественного течения ГЦК у пациентов с прогрессирующим фиброзом и циррозом печени, связанных с ХГС, и успешно пролеченных ПППД, оценивалась экономическая эффективность регулярного двухлетнего скрининга на ГЦК и оптимальный возраст для прекращения наблюдения. Выявлено, что двухгодичное наблюдение за пациентами, достигшими УВО, является экономически эффективным до 70 лет для пациентов с циррозом печени и до 60 лет для пациентов с прогрессирующим фиброзом [125].

Программы длительного наблюдения за пациентами связаны с большими экономическими затратами и нагрузкой на специалистов. Поэтому ведутся разработки системы предикторов. Они включают в себя и клинические признаки и простые рутинные биохимические показатели, неинвазивные шкалы оценки фиброза, которые недороги, просты в выполнении, могут быть объединены для повышения точности прогнозирования и расширены в рамках программ скрининга.

По мнению Francesco Negro у некоторых пациентов с ХГС повреждение печени может достичь «точки невозврата» и прогрессировать уже после эрадикации вируса в связи с сопутствующими заболеваниями. ПВТ у таких пациентов может быть бесполезной поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения функционального уровня, определяющего точку невозврата [130].

В исследовании О. El-Sherif и соавторов больные ХГС с циррозом класса В (n=502) и С (n=120) наблюдались в среднем 255 дней после ПВТ. Пациенты с асцитом, энцефалопатией, гипоальбуминемией (<3,5 г/дл), сывороточной аланинаминотрансферазой <60 Ед/л или ИМТ >25 имели повышенный риск недостижения снижения балла Чайлд-Пью до класса А. Кроме того, пациенты с

выраженной гипоальбуминемией ($<2,8$ г/дл) или любой гипербилирубинемией также подвергались повышенному риску трансплантации печени или смерти. Эти же авторы разработали прогностическую систему оценки, использующую пять факторов, предшествующих лечению (по одному баллу за ИМТ <25 , отсутствие энцефалопатии, отсутствие асцита, аланинаминотрансферазы >60 МЕ/л и альбуминемии $> 3,5$ г/дл). Такая шкала получила название ВЕЗА в диапазоне от 0 до 5). Сумма баллов по шкале ВЕЗА, равная 4 или 5, была связана с 75% шансом достижения класса А по Чайлд-Пью, в то время как у пациентов с баллами от 0 до 1 было $<5\%$ и 25% вероятности достижения класса А по Чайлд-Пью соответственно. Те, кто набрал 0 баллов имели 25% вероятность смерти или необходимость трансплантации печени к 36-й неделе. Только небольшая доля пациентов (3,5%) имели баллы, предсказывающие высокие шансы на улучшение. Пациентам, у которых исходный балл 0 или 1, вероятно, адекватнее сделать пересадку, а потом провести ПВТ [76].

Это исследование ещё интересно и в плане прогностической ценности шкалы MELD по первоочерёдности лечения или пересадки печени. Используемый многофакторный анализ показал, что вероятность клинического улучшения снижается уже выше 12 баллов. Однако EASL, основываясь на исследовании ELITA, рекомендуют первоочерёдность пересадки при MELD >20 [79].

Ещё одно исследование с участием 642 пациентов с прогрессирующим/декомпенсированным циррозом печени (MELD ≥ 10), из которых 577 достигли УВО показало, что 80 пациентов за короткий промежуток времени (9-26 недель) достигли улучшения по баллам MELD (≥ 3 баллов). Но в долгосрочном наблюдении (медиана-4 года) снижение индекса было незначительным (0,3 балла). 51 пациент умер, а 22 пришлось выполнить трансплантацию [180].

Таким образом, пациенты даже с более низкими показателями MELD в долгосрочной перспективе могут развивать декомпенсацию.

Наиболее неблагоприятным событием у пациентов с ХГС и циррозом печени после ПВТ является развитие ГЦК [50, 135, 149].

Риск увеличивается у пациентов с декомпенсированным циррозом, выраженной портальной гипертензией с низким уровнем тромбоцитов и ВРВП [16, 50, 65, 103, 136].

Высокий риск развития ГЦК в исследованиях был ассоциирован с повышенным уровнем ГГТП и АФП [126, 128].

Многообещающими в плане прогнозирования риска ГЦК даже у пациентов без цирроза являются неинвазивные маркёры фиброза, такие как плотность печени по данным фиброскана, FIB-4 и APRI [93, 96, 99, 126, 163].

Низкий риск развития ГЦК после ПВТ имеют пациенты с циррозом печени, но низкими показателями FIB-4 ($<3,25$). Стойкое повышение FIB-4 ($>3,25$) и/или APRI ($>1,5$) после эрадикации вируса прогнозировало ГЦК среди тех, у кого не было цирроза печени изначально [99].

Эти наблюдения могут иметь важное практическое значение в плане стратификации рисков. Пациентам с определённым диагнозом цирроз печени требуется длительное наблюдение. Оно может потребоваться и пациентам без клинических и гистологических признаков цирроза, но с высоким уровнем FIB-4. Эти пациенты могут иметь недиагностированный цирроз печени и высокий риск развития ГЦК после ПВТ. Однако наилучшая стратификация риска может быть достигнута путем объединения факторов риска в алгоритмы [130].

1.3. Представления о скрытой HCV-инфекции

Маркёром эрадикации вируса на сегодняшний момент является устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как отсутствие РНК вируса в плазме крови с чувствительностью тест системы 10 МЕ/мл. через 12-24 недель после окончания терапии [79, 175].

С введением в клиническую практику препаратов интерферона и понятия УВО встал вопрос о том, является ли отсутствие РНК вируса в плазме крови достоверным маркёром эрадикации вируса из организма.

О скрытой HCV-инфекции впервые сообщил в 2004г. Pham и соавт. у анти-HCV-положительных пациентов с нормальными печёночными ферментами, у пациентов с самопроизвольным клиренсом ВГС и у лиц с УВО после терапии интерферонами [148].

В том же году I. Castillo и соавт. описали присутствие HCV-РНК у анти-HCV-негативных пациентов с повышенным уровнем печеночных ферментов [54].

Таким образом, скрытый гепатит С определяется как наличие РНК ВГС в гепатоцитах или мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) без обнаруживаемой РНК ВГС в сыворотке [55].

Наиболее информативным методом выявления скрытой HCV-инфекции является обнаружение РНК ВГС в ткани печени, полученной путём биопсии, но ввиду инвазивности метода чаще всего осуществляют тестирование на геномные и антигеномные нити РНК ВГС в мононуклеарах периферической крови (РВМС) [54, 55].

Персистирующий характер скрытой HCV-инфекции был доказан в исследованиях с повторными тестированиями на РНК ВГС в РВМС [153].

Выделяют серонегативную скрытую HCV-инфекцию, когда антитела к ВГС не обнаруживаются в крови и серопозитивную, когда выявляются антитела. Серопозитивная скрытая инфекция обнаруживается у лиц со спонтанным клиренсом вируса из крови после острой инфекции или после ПВТ [182].

Выделяют также бессимптомных носителей с нормальными показателями печёночных ферментов и тех, у кого на фоне серопозитивной или серонегативной скрытой HCV-инфекции определяются повышенные значения АЛТ [34, 55, 65, 90, 153, 182, 184].

В недавнем систематическом обзоре обобщена распространенность серонегативной и серопозитивной скрытой HCV-инфекции в работах, опубликованных в период с 1995 по 2021 г. в 17 странах четырёх регионов ВОЗ: Европейском, регионе Северной и Южной Америки, Восточного Средиземноморья и Западнотихоокеанском регионе. Общая распространенность серонегативной HCV-инфекции составила 9,61%, а серопозитивной 13,39% [118].

Более высокая распространенность серонегативной HCV-инфекции была обнаружена в Южной Европе и Северной Африке, а серопозитивной – в Южной Европе, Северной Америке и Северной Африке [118].

В этом и других исследованиях отмечалась более высокая распространённость скрытой HCV- инфекции в тех же группах, что и ХГС, это пациенты с заболеваниями почек, требующих гемодиализа и пациенты с необходимостью частых гемотрансфузий (от 4% до 45%), потребители инъекционных наркотиков (9,6–18,2%), ВИЧ -инфицированные (9,2%-11%) [33, 71, 86, 118, 164].

Северная Африка и особенно Египет являются странами с самой высокой распространенностью ХГС в мире, здесь чаще встречается и скрытая инфекция [70, 90, 118].

Более высокая распространённость, чем в общей популяции отмечается у пациентов с заболеваниями печени [118].

Сохранение РНК ВГС в РВМС после успешной этиотропной терапии показано ещё при использовании схем с интерфероном. Причём результаты варьируют и, вероятно, связаны со временем, прошедшем после окончания лечения и обследованием (от 35% до 0%), что ставит вопрос о длительности возможной персистенции инфекции ВГС после УВО [43, 117, 198].

Частота и значимость скрытой HCV-инфекции после этиотропной терапии с использованием ПППД начинают изучаться. Механизмы, определяющие персистенцию ВГС с низкой или неопределяемой вирусемией в сыворотке крови, остаются неясными. Учитывая, увеличение охвата терапией и соответственно количества пациентов, достигших УВО, важно установить истинную распространенность скрытой HCV-инфекции и определить её возможные клинические последствия. Это позволит ответить на вопрос о необходимости внедрения широкомасштабного скрининга и о терапевтической тактике скрытой HCV-инфекции. Требуется разработка более унифицированных подходов к диагностике скрытой инфекции, потому что сейчас в исследованиях применяются

разные методики, что влияет на результат, и данные по встречаемости очень сильно варьируют [41, 189].

Часть авторов сообщает о редких случаях скрытой HCV-инфекции и не придают ей значения, указывая на отсутствие её практической значимости [43, 66, 131].

Другие демонстрируют в своих исследованиях большую распространённость [153, 188].

В недавнем египетском исследовании с большой выборкой из 1280 пациентов, достигших УВО скрытая HCV-инфекция выявлена у 50 (3,9%) [121].

В некоторых исследованиях с меньшими выборками частота оценивалась выше- до 20% [32, 100, 197].

Исследование из 27 пациентов, достигших УВО, проведённое в Санкт-Петербурге, демонстрирует показатель распространённости скрытой HCV-инфекции 14,8% (4 случая) [29].

Влияние скрытой HCV-инфекции после УВО на прогрессирование заболевания печени обсуждается.

Есть исследования, подтверждающие возможность реактивации, так как отмечено, что у пациентов со скрытой HCV-инфекцией отмечается повышенная частота рецидивов после ПВТ [177].

Всё больше публикаций по поводу реактивации скрытой инфекции у иммунокомпроментированных лиц [106, 120].

Есть сведения о повышенном риске прогрессирования фиброза, декомпенсации цирроза и развития ГЦК [89, 114, 139, 184].

Также есть исследования о возможном влиянии скрытой HCV-инфекции на возникновение и прогрессирование внепеченочных состояний, связанных с ХГС и лимфопролиферативных заболеваний.

В недавнем египетском исследовании определялась частота скрытой HCV-инфекции у 100 пациентов с различными лимфомами и у 100 здоровых людей. Скрытая HCV-инфекция была выявлена у 6 пациентов с лимфомами, в контрольной группе скрытой инфекции выявлено не было [73].

Терапевтическая тактика при скрытой HCV-инфекции в настоящее время не утверждена. Тестирование на скрытую инфекцию в обычную клиническую практику пока не введено и осуществляется только в рамках исследовательской работы.

1.4. Причины неудач современной противовирусной терапии

Инфекционная гепатология, пройдя длинный путь в решении проблемы этиотропной терапии гепатита С от применения иммуномодуляторов до пегелированных интерферонов и, наконец, пангенотипических препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) завершает своё эволюционное развитие. Современные препараты влияют на неструктурные белки вируса, с которыми связаны основные этапы его жизнедеятельности. Эффективность такой терапии стремится к 100%. Профиль безопасности современных препаратов максимально высокий. Круг противопоказаний к использованию ПППД, сравнительно с интерфероновой терапией, значительно сузился, появилась возможность применять этиотропную терапию для пациентов с противопоказаниями к интерфероновым схемам [31, 185].

В настоящее время применяются комбинированные схемы лечения ХГС, содержащие препараты трёх классов. Это ингибиторы протеазы NS3, ингибиторы комплекса репликации NS5A и нуклеозидные и ненуклеозидные ингибиторы полимеразы NS5B. К препаратам «первого поколения», действие которых ограничено определёнными генотипами относят даклатасвир, ледипасвир, элбасвир, омбитасвир (NS5A ингибиторы); симепревир, grazопревир, асунапревир и паритапревир (ингибиторы протеазы NS3); дасабувир (ненуклеозидный ингибитор полимеразы NS5B). К ПППД второго поколения относят пангенотипные препараты пибрентасвир и велпатасвир (NS5A ингибиторы); глекапревир и воксилапревир (ингибиторы протеазы NS3); софосбувир (ингибитор полимеразы NS5B).

Несмотря на высокую эффективность и хороший профиль безопасности, есть пациенты, для которых противовирусная терапия оказывается неэффективной. Одна из основных причин неудач современной терапии это развитие лекарственной резистентности к ПППД. Согласно данным Европейской базы по резистентности к ПППД, в 83% случаев неудач терапии в участках генома вируса, кодирующих белки мишени для ПППД, обнаруживались 1 или несколько аминокислотных замен [179].

А в последнем исчерпывающем обзоре по резистентности к ПППД у 94% пациентов с неудачей лечения выявлены RAS, из них у 31% RAS к одному классу препаратов, а у 42% к двум классам (преимущественно к NS5A и NS3) [91].

Вирусные частицы, содержащие мутации, принято называть вариантами, связанными с резистентностью - RAV (Resistance Associated Variant), а сама аминокислотная замена в вирусном белке, приводящая к возникновению лекарственной устойчивости, обозначается как RAS (Resistance Associated Substitution). Причинами, приводящими к возникновению RAS являются высокая изменчивость вируса за счёт мутаций в геноме из-за отсутствия корректирующей активности у РНК-полимеразы вируса и высокая скорость репликации вируса [115].

Мутантный вариант вируса до определённого времени подавляется, но при сильной мутации и/или низком барьере резистентности препарата может произойти вирусный прорыв или рецидив на фоне или после лечения [155].

Может быть несколько путей развития резистентности вируса к ПППД. RAS могут присутствовать до лечения, а могут появляться после лечения. В организме человека может изначально присутствовать высокоустойчивый RAV, но дикий тип будет его подавлять, а при начале терапии после уничтожения дикого типа, мутантный вариант начнёт реплицироваться с повышенной активностью и обеспечит неудачу терапии (например, Q30R и Y93H/N при 1a генотипе). В организме также может присутствовать вариант с низкой устойчивостью, но в процессе лечения возникнут дополнительные мутации и способность к

устойчивости увеличится, что приведёт к вирусологической неудаче (например, R30Q+Y93H при 1b генотипе) [155].

Влияние исходной RAS на ответ к ПППД относительно невелико, но отдельные полиморфизмы, которые не влияют на восприимчивость к препаратам могут в сочетании вызывать серьёзную резистентность. Для установления биологической значимости полиморфизмов требуются подробные исследования *in vitro* и *in vivo* [161].

Для определения RAV используют фенотипические и генотипические методы исследования [82].

Фенотипический метод основан на сравнении в условиях *in vivo* чувствительности дикого типа вируса к препарату с вирусом, содержащего RAS. При этом исследуется концентрация препарата для подавления репликации на 50% (IC50) или 90%(IC90). В зависимости от величины изменения эффективной концентрации препарата для подавления RAV выделяют сильные (>100 раз), средние (в 11-100 раз) и слабые (в 2-10 раз) [69].

Фенотипический метод очень дорогостоящий трудоёмкий, применяется редко в специализированных лабораториях.

Генотипический метод основан на применении методов секвенирования (популяционного, нового поколения или клонального) для определения RAS у пациентов [82].

Все препараты до использования в клинической практике проходят исследования на возможность селекции резистентных вариантов вируса.

Описано множество позиций и связанные с ними полиморфизмы, ассоциированные с резистентностью. Значимость таких позиций отличается при различных препаратах и генотипах [140, 161].

Существует международный консорциум по эпиднадзору за устойчивостью ВГС - SHARED (Surveillance of Hepatitis C Antiviral Resistance, Epidemiology and methoDologies), объединивший вирусологов и исследователей из 22 стран, более 110 клиник, больниц и референц-лабораторий, целью которого является изучение RAS. Работа консорциума основана на обмене геномными данными, методами,

програмным обеспечением и технологиями, на основании которых создана объединённая база с информацией о RAS по всему миру [91].

В недавнем исчерпывающем обзоре SHARED проанализированы данные объединённой базы по RAS за последние 10 лет использования ПППД. В исследование включено практически 3,5 тысячи пациентов, проведена оценка встречаемости RAS до лечения и после неудачной терапии с отсутствием ответа или рецидивом, при этом учтены клинические особенности пациентов. Большинство пациентов получали схемы с NS5 ингибиторами.

По известным эпидемиологическим и клиническим данным у пациентов с неудачей терапии в 24% присутствовала коинфекция ВИЧ, в 40% случаев определялся выраженный фиброз (F3) или цирроз печени, в 10% выявлена ГЦК. У пациентов без лечения ПППД средняя распространённость RAS в NS3 регионе составила 37%, в NS5- 29%, в NS5B_софосбувир (СОФ) – 15% и в NS5B_даклатасвир (ДАК) - 24% на основе вариантов RAS, перечисленных в рекомендациях EASL 2020 г. У пациентов с неудачным лечением RAS встречались чаще: в NS3 регионе – у 60%, в NS5 - у 80%, в NS5B_СОФ – 25% и в NS5B_ДАК - 37%. Увеличение распространённости RAS после лечения варьирует в зависимости от генотипа вируса.

Из известных RAS в регионе NS5 при 1a генотипе чаще обнаруживались Q30R/H (38%), L31M (13%) и Y93H/N (16%). Исходно до лечения встречаемость этих RAS оценивалась низкой (менее 3%), но после лечения увеличилась в 18-20 раз. Реже встречается M28V/T. Q80K является естественным полиморфизмом, ассоциированным с резистентностью 1a генотипа к NS3 ингибитором 1 поколения.

Характерными RAS в NS5 регионе при 1b генотипе после лечения являются L31M (в 31%) и Y93H (в 73%). До лечения эти RAS присутствовали в среднем у 11% пациентов, а после использования препаратов встречаемость увеличилась в 6 раз. R30Q обнаруживалась у 10% до лечения, и у 15% после терапии. С R30Q и L31M связывают слабую устойчивочть, а с Y93H связана выраженная устойчивость ко всем ингибиторам NS5 первого поколения. По сравнению с пациентами с 1a генотипом вируса неудачно пролеченных, у которых у большинства не

определялись RAS или определялись единичные, у пациентов с 1b генотипом в 18% и 48% встречалось 2 или 3 и более RAS. Из двойных RAS чаще всего обнаруживались Y93H и L31M/V/I.

При 3 генотипе после лечения чаще всего выявлялась Y93H (58%), которая до лечения присутствовала только у 6% пациентов. Другая RAS A30K/S встречалась у 8% до терапии и в два раза чаще после терапии. Обе RAS (Y93H A30K/S) оказывают небольшое влияние на устойчивость к ингибиторам NS3, но вызывают выраженную устойчивость к NS5. Только у 17% пациентов с 3 генотипом после неудачного лечения RAS не определялись, у 38% - единичные RAS и у 38% двойные RAS. Одиночные чаще всего были связаны с Y93H, а двойные с A30K/S + Y93H и S62T/L + Y93H.

Отличительной особенностью 4 генотипа является множественные RAS после неудачной терапии. Из 108 образцов 102 (94%) содержали ≥ 2 RAS. Варианты ВГС, содержащие L30R в комбинации с 1-3 заменами из L28M/S/V, M31V/L/I, P 58 T или Y93H/C, были наиболее распространенными. L30R преимущественно для 4 генотипа является естественной и присутствует с одинаковой частотой до и после лечения.

В обзоре также проведён анализ встречаемости RAS потенциально связанных с вирусологической неудачей при применении ингибиторов NS5A. Для 1a генотипа это R48K, R73K, R78K. Для 3 генотипа C13S, S14T, E171D, H159Q. Для 4 генотипа W6R, S17T, T56R, T83V, L37F, D117E [91].

Клиническими и демографическими факторами, с которыми связаны NS5A RASs после лечения явились пожилой возраст, цирроз печени, 1b и 4 генотип вируса [122].

Время с момента инфицирования тоже может влиять на возникновение RAS, так как генетическое разнообразие вируса может увеличиваться с возрастом [124, 137].

Влияние возраста пациента, наличие цирроза печени и длительности инфицирования на генетическое разнообразие вируса важно для будущих исследований [157].

В отношении определения RAS до терапии большинство экспертов сводится к мнению об отсутствии такой необходимости. По мнению ведущего эксперта в области диагностики и лекарственной резистентности ВГС J.M. Pawlowsky систематическое тестирование до начала лечения не рекомендуется, так как способно серьезно ограничить доступ к медицинской помощи и привести к ошибочным решениям в ряде случаев [141]. Однако, отмечается, что анализ на RAS NS5a в определенных когортах пациентов может быть полезен. Например, у лиц, инфицированных ВГС 1a или 3a с циррозом печени и/или не ответивших на терапию ПЕГ-ИНФ α +РИБ, обнаружение мутаций может помочь принять решение о более длительном курсе терапии и добавлении к схеме рибавирина.

Другой эксперт, D. Wyles, указывает на отсутствие актуальности тестирования на RAS в результате появления современных препаратов и комбинированных схем лечения [191].

В отношении исследования на RAS после неудачи терапии мнения экспертов сводятся к индивидуальному решению в конкретной ситуации. По мнению D. Wyles и C. Sarrazin в этом отсутствует смысл, учитывая, что резистентность к препаратам одного класса практически не вызывает перекрёстной резистентности к другим препаратам и тактика повторного лечения сводится к переходу или добавлению препаратов другого класса [161, 191].

Что же касается лекарственной устойчивости к ингибиторам NS5a, D. Wyles, выделил 3 схемы лечения, перед назначением которых тестирование на наличие RAS NS5a может быть полезно: 1) элбасвир + grazoprevir (M28A/G/T, Q30R/H, L31M/V, Y93C/H/N/S) всем пациентам с ВГС 1a; 2) ледипасвир + софосбувир (K24R, M28T, Q30H/R, L31M, Y93H/N) пациентам с ВГС 1a без ЦП, ранее получавшим терапию; 3) софосбувир + велпатасвир (Y93H) пациентам с ВГС 3a, ранее не ответившим на лечение ИФН, а также пациентам с ЦП [191].

Последние европейские и американские клинические рекомендации ставят в приоритете применение пангенотипных режимом с высоким барьером резистентности, но многие страны в том числе и РФ в силу экономических причин для увеличения охвата терапией вынуждены использовать более дешёвые схемы с использованием генотипспецифических препаратов и препаратов с более низким барьером резистентности, что делает исследование на RAS актуальным. Кроме того, RAS в NS5 регионе способны более длительно персистировать в популяции после прекращения терапии, что может помешать повторному лечению. По данным клинических исследований, RAV NS5a обнаруживались у 85% больных в течение 1-2 лет после неэффективной противовирусной терапии [39, 190].

В то же время RAV, несущие замены в протеазе NS3, обычно исчезают из периферической крови в течение нескольких недель или месяцев (до года) после прекращения терапии [105, 161].

Отбор устойчивых к препаратам вирусов и распространение их в популяции, особенно в группах риска, может препятствовать возможности элиминации. Поэтому отслеживание распространённости известных RAS и выявление новых имеет практическое значение [79, 150, 179].

В РФ изучению распространённости RAS последнее время тоже стало уделяться значительное внимание. В работе В.С. Кичатовой у ранее не получавших терапию ПППД лиц, инфицированных ВГС-1a и проживающих на территории г. Москвы, выявлена крайне высокая (57,9%) RAS в NS5a - M28V среди геноизолятов ВГС-1a, а также RAS A30S среди геноизолятов ВГС-3a (31,0%). Это, по мнению автора, указывает на целесообразность тестирования на наличие этого варианта отечественных пациентов, инфицированных ВГС-1a, перед назначением схем терапии, включающих ингибиторы NS5a. Частота выявления наиболее клинически значимых RAS NS5a среди ранее нелеченых пациентов, инфицированных широко распространенными в РФ субтипами ВГС 1b и 3a, составила не более 5,4%, что не превышает аналогичные показатели, наблюдаемые в других странах [10].

В исследовании, проведённом в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции НИИЭМ им. Пастера в 2021 г. у трёх пациентов, не ответивших на

лечение комбинированным препаратом софосбувир + даклатасвир выявлены следующие мутации резистентности: Y93H в регионе NS5A, обуславливающая резистентность вируса в отношении препаратов даклатасвир, элбасвир, ледипасвир, омбитасвир, велпатасвир; мутация L31V в регионе NS5A, ассоциированная со снижением чувствительности в отношении препаратов даклатасвир и омбитасвир. Наряду с этим в регионах NS5B и NS3 выявлены мутации L159F и Y56F соответственно. Нуклеотидная замена L159F обуславливает снижение чувствительности в отношении препарата софосбувир. Нуклеотидная замена Y56F в регионе NS3 является причиной снижения чувствительности к препарату grazoprevir [2].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Исследование проводилось в 2019-2022 гг. на базе ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Пастера» Роспотребнадзора. Использовалась клиническая база кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» министерства здравоохранения Российской Федерации - СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» и лабораторная база научно-консультативного клинико-диагностического центра (НККДЦ) ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора города Москвы.

В исследование было включено 206 пациентов (101 мужчина и 105 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 62,5]), которые специалистами первичного звена в соответствии с маршрутизацией пациентов с ХГС были направлены на обследование и лечение в дневной стационар (ДС) СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» в 2017-2021 гг.

Для осуществления основных задач исследования сформированы 2 группы пациентов.

Для оценки исходов ХГС после успешной ПВТ выделена когорта из 183 пациентов (87 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 65]), успешно пролеченных и достигших УВО, который определялся, как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 12 или 24 недели после окончания терапии. После терапии пациенты со средней периодичностью в 6-12 месяцев направлялись врачами-инфекционистами поликлиник для прохождения обследования в дневном стационаре. Медиана времени от окончания лечения до последнего визита в ДС составила 100 [25й перцентиль- 56; 75й- 130]

недель. В последней точке наблюдения 109 пациентам из первой группы (n=183) было выполнено тестирование на скрытую HCV-инфекцию методом ПЦР.

Клинико-лабораторные показатели пациентов сравнивались на старте терапии, в точке УВО и в конечной точке наблюдения. Для оценки степени влияния УВО на течение хронического гепатита в зависимости от степени выраженности фиброза печени пациенты из первой группы разделялись на 2 подгруппы, 52 пациента с ЦП (F4) и 131 - с F0-F3. Для оценки коморбидной патологии всем пациентам рассчитан индекс коморбидности Чарлсона без учёта патологии печени [56].

Для характеристики рецидива ХГС после терапии ПППД сформирована группа из 23 пациентов, 9 женщин и 14 мужчин от 36 до 55 лет (Медиана 56 [25й перцентиль- 48; 75й- 69]), которые развили рецидив после ПВТ с использованием ПППД. У 15 из них выполнено тестирование на мутации резистентности к ПППД.

Все пациенты с ХГС перед проведением ПВТ подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального Закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011г. N 323-ФЗ.

2.2 Используемые схемы терапии

Все пациенты проходили лечения в дневном стационаре ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина» с 2017-2021гг. Терапия назначалась в соответствии с актуальными рекомендациями на момент лечения по региональным или федеральным льготам с участием врачебной комиссии больницы.

В первой группе пациентов (n=183), достигших УВО в 83% применялись безинтерфероновые схемы ПППД, а в 17% - интерферон содержащие схемы.

Из интерферон содержащих схем применялись две:

1. Пегилированный интерферон α (ПЕГ-ИНФ α)

+Рибавирин(РИБ)+нарлапревир (НАРЛ)+ритонавир (РИТ)

2. ПЕГ-ИНФ α +РИБ

Из безинтерфероновых схем в первой и во второй группе применялись:

1. Даклатасвир (ДАК)+асунапревир (АСУН)
2. Софосбувир (СОФ)+ДАК
3. СОФ+ Ледипасвир (ЛЕД)
4. Паритапревир (ПТВ) + РИТ+ Омбитасвир (ОМБ) + дасабувир (ДСБ) - ПРОД
5. Гразопревир (ГРЗ) +Элбасвир (ЭЛБ)
6. СОФ+Велпатасвир (ВЕЛ)
7. Глекапревир (ГЛК) + Пибрентасвир (ПИБ)
8. ДАК+НАРЛ+РИТ

В зависимости от степени фиброза на момент начала терапии и анамнеза по опыту предыдущего лечения к указанным схемам добавлялся рибавирин в необходимой дозировке в зависимости от массы тела.

Длительность лечения составляла 8, 12 ,24 или 48 недель.

Вся информация по данным препаратам отображена на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru>).

В качестве критерия оценки эффективности противовирусной терапии ХГС использовали устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень РНК ВГС в крови через 12 или 24 недели после окончания терапии (в зависимости от режима терапии).

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинико-лабораторное и инструментальное обследование

Во время проведения исследования у всех пациентов уточняли анамнестические данные, эпидемиологический анамнез (сроки инфицирования, возможные пути заражения, указания на проведенное противовирусное лечение ранее, сроки возникновения рецидива заболевания и т.д.). Пациентам был проведен

объективный осмотр по системам и органам, выполнены антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ).

Исследуемым пациентам выполняли клинический, биохимический анализы крови, протеинограмму, коагулограмму. Так же был проведен скрининг инфекционных заболеваний, который включал определение маркеров вирусных гепатитов В, С, ВИЧ-инфекции, молекулярно-генетическое и молекулярно-биологическое исследование ВГС.

У пациентов проводилось определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) для исключения гепатоцеллюлярной карциномы.

Анализ клинических показателей крови был выполнен на гематологическом анализаторе PCE-90 (фирма «ERMA», Япония). Были определены содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы.

Референсные значения показателей являются вариантом нормы, определенной в клинической лаборатории СПб ГБУЗ КИБ им С.П. Боткина.

Анализ биохимических показателей крови, включавший определение уровней общего билирубина, общего белка, альбумина, активности ферментов: аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), проводился фотометрическим и потенциометрическим способами на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 производства фирмы Abbot Laboratories (США). Референсные значения показателей являются вариантом нормы определенной в лаборатории биохимии СПб ГБУЗ КИБ им С.П. Боткина.

Показатели коагулограммы (ПТИ, фибриноген) определяли на полуавтоматическом коагулометре Start 4 производства фирмы Roche (Швейцария).

У всех пациентов выявляли антитела и антигены вируса гепатита В (HBsAg, anti-HBcore Ab (Ig M, Ig G)). Исследования выполнены методом ИФА с помощью тест-систем Вектогеп А Ig М, Вектогеп В – HBs – антиген и ВектоHBcAg-антитела производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Антитела к вирусу гепатита С

определяли с помощью тест-системы Anti-HCVAb на иммунохимическом анализаторе Architect 2000 SR производства фирмы Abbot Laboratories (США).

Молекулярно-биологическое исследование ВГС проводили с целью выявления РНК в плазме крови и определения уровня вирусной нагрузки (качественный и 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). Обе тест-системы производства ЦНИИЭ (Россия).

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

Инструментальное обследование пациентов состояло из:

- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства щитовидной железы, которое проводили с использованием ультразвукового сканера АЛОКА с селекторным датчиком 3,5 МГц.

- непрямой эластометрии печени, которую выполняли на аппарате FibroScan (Франция). Оценку степени выраженности фиброза печени производили при помощи шкалы METAVIR: F0 – отсутствие фиброза ($\leq 5,8$ кПа), F1 – фиброз портальных трактов (слабый фиброз) (5,9–7,2 кПа), F2 – фиброз с немногочисленными септами (умеренный фиброз) (7,3–9,5 кПа), F3 – фиброз с многочисленными септами (выраженный фиброз) (9,6–12,5 кПа), F4 – цирроз печени ($>12,5$ кПа).

- ФГДС проводили посредством волоконного эндоскопа GIF Q 10 фирмы Olympus (Япония).

При выявлении объёмного образования печени пациентам выполнялись контрастные методы визуализации (мультиспиральная компьютерная томография или магнитно-резонансная томография).

2.3.2 Молекулярно-биологические методы

2.3.2.1. Выделение нуклеиновых кислот

Анализ на скрытую HCV-инфекцию проводили в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» г. Санкт-Петербурга. Тотальную РНК выделяли из: а) плазмы крови; б) лейкоцитарной фракции крови WBC/total fraction (White Blood Cells total fraction; тотальный лейкоцитарный клеточный пул); в) мононуклеарных лейкоцитов периферической крови (Peripheral Blood Mononuclear Cells - PBMC).

Во избежание ложноотрицательного результата при низкой вирусной нагрузке для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 часа при 24000g, +4°C.

PBMC выделяли в градиенте плотности методом центрифугирования с помощью FicollPaque – специального органического раствора полисахарозы 400 с диатризоатом натрия, оптимизированным для создания раствора с заданным градиентом плотности.

Экстракцию РНК из плазмы крови осуществляли двумя способами.

С использованием зарекомендовавшего себя коммерческого набора реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва), согласно инструкции производителя.

С использованием реагента тризол (TRIzol® Reagent, Invitrogen, США) – специального органического раствора, который применяют для экстракции нуклеиновых кислот в соответствии с модифицированной методикой «гуанидин-тиоцианат-фенол-хлороформная экстракция» Хомчинского и др. [60]. Образцы клинического материала инкубировали при комнатной температуре в тризоле (соотношение образец : тризол не менее 1:3) в течение 60 мин. Затем пробы инкубировали в твердотельном термостате 5 мин при температуре 65 °С. Далее центрифугировали полученный гомогенат на 10000 × g (относительная центробежная сила) 10 минут при 2-8 °С. Супернатант, содержащий РНК,

переносили в новые пробирки и инкубировали 5 мин при температуре 65 °С. Добавляли хлороформ из расчета 0,2 мл хлороформа на 1 мл тризола, плавно перемешивали 10 мин при комнатной температуре. Далее центрифугировали пробирки на скорости 10000 × g 10 минут при 2-8 °С. После этого отбирали верхнюю водную фазу, содержащую РНК, в новые пробирки. Добавляли изопропиловый спирт из расчета 0,5 мл спирта на 1 мл тризола, перемешивали и инкубировали при -20 °С не менее 1 часа. Далее центрифугировали при 7500 × g 5 минут при 2-8 °С. Супернатант удаляли и отмывали осадок РНК 70% этанолом (1 мл этанола на 1 мл тризола). Центрифугировали на скорости 7500 × g 5 минут при 2-8 °С, удаляли этанол. Осадок РНК просушивали от этанола на воздухе в течение 10-15 минут и растворяли в 50 мкл воды или РНК-элюента.

Для очищения выделенной РНК от примесей геномной ДНК непосредственно перед постановкой реакции обратной транскрипции образец обрабатывали ДНКазой (Fermentas, Германия). РНК в количестве 1-2 мкг инкубировали при 37 °С в течение 30 минут с 1 мкл (1 ед.) ДНКазы-I (Fermentas, Германия) в буфере для ДНКазы с MgCl₂. После окончания инкубации к пробам добавляли 1 мкл 50 мМ ЭДТА и инактивировали фермент 10 минут при 65°С.

2.3.2.2. Полимеразная цепная реакция

Тестирование осуществляли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией в режиме реального времени с использованием анализаторов-термоциклеров (амплификаторов) ICycler iQ5 (Bio-Rad, США) и CFX 96 (Bio-Rad, США).

Для качественного выявления ВГС, определения вирусной нагрузки и генотипирования вируса применяли наборы реагентов «АмплиСенс HCV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) с нижним порогом аналитической чувствительности 100 МЕ/мл, «АмплиСенс HCV-монитор-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) и «АмплиСенс HCV-генотип-FL» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва), соответственно, согласно инструкциям производителя.

2.3.2.3. Выявление мутаций резистентности (RAS) к ПППД

Тестирование на мутации резистентности к ПППД проводили в лаборатории НККДЦ НИИ эпидемиологии г. Москвы и в лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» г. Санкт-Петербурга.

После экстракции РНК проводили обратную транскрипцию на неспецифичных праймерах с использованием коммерческого набора реагентов «Реверта-L» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) для синтеза первой цепи кДНК согласно инструкции производителя. Реакцию останавливали нагреванием в течение 5 минут при 70 °С. Образцы полученной кДНК хранили при -80 °С.

Для ПЦР в общем виде использовали следующий состав амплификационной смеси: 3-30 пМ каждого олигонуклеотида, 0,8-1,0 мМ каждого дезоксинуклеотида, 5,8 мМ MgCl₂, 1 ед. рекомбинантной Taq ДНК-полимеразы (Fermentas, США), буфер для Taq ДНК-полимеразы, 1 мкг матрицы, вода без нуклеаз до конечного объема 30 мкл. Амплификацию в общем виде проводили при следующих условиях: после денатурации при 95°С в течение 15 минут устанавливали 30-40 циклов амплификации в режиме: 95°С – 20 сек, 52-58°С – 20-30 сек, 72°С – 120 сек; затем финальная элонгация при 72°С - 5 мин. Качество ПЦР определяли визуально методом электрофореза в 2% агарозном геле (120 В, 40 мин; 1хTBE), окрашенном бромистым этидием.

Для амплификации нуклеотидных последовательностей трех целевых регионов NS3, NS5a, NS5b и последующего секвенирования продуктов ПЦР использовали специфические олигонуклеотиды (Синтол, Россия). Последовательность праймеров зондов брали из литературных источников, а также подбирали с помощью программы NCBI/Primer-BLAST, согласно общепринятым рекомендациям.

Продукты первичной амплификации очищали с использованием двух методов. На коммерческом наборе реагентов «Qiaquick PCR Purification kit»

(Qiagen, Germany), согласно методике, рекомендованной производителем. А также методом спиртового осаждения в присутствии ацетата натрия, для чего смесь из 2 мкл 3М ацетата натрия, 2 мкл 0,125М EDTA и 1 мкл гликогена вносили в 20 мкл продукта амплификации и инкубировали при комнатной температуре в присутствии охлажденного 96% этилового спирта 15 минут. Центрифугировали при 14000 об/мин, 4°C 15 мин супернатант удаляли и дважды промывали осадок охлажденным 70% этиловым спиртом, повторяя процедуру центрифугирования на холоде. Промытый осадок сушили. Для анализа качества очищения осадок растворяли в 30 мкл TE-буфера и визуализировали в агарозном геле. Концентрацию НК измеряли на флюориметре Qubit 2.0 по стандартной методике, рекомендованной производителем.

Очищенный фрагмент с концентрацией 50-100 нг использовали для постановки секвенирующих реакций с прямого и обратного праймеров в трех повторностях для каждой пары праймеров каждого образца с использованием набора реагентов ABI PRISM BigDye Terminator v3.1. («Applied Biosystems», США), согласно инструкции производителя. Для этого готовили смесь для секвенирующей реакции следующего состава: матрица 0,2 – 8,0 мкл, праймер для секвенирования 3,0 мкл (концентрация 1,6 пмол/мкл), ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 Kit 8 мкл, деионизованная вода до конечного объема смеси 20 мкл. Секвенирующую реакцию проводили при условиях: устанавливали 25 циклов амплификации в режиме: 96°C – 10 сек, 50°C – 5 сек, 60°C – 4 мин. Продукты секвенирующей реакции очищали с использованием вышеприведенных методов, очищенный осадок растворяли в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 («Applied Biosystems», США).

Первичный анализ полученных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>).

2.3.3 Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64). Данные распределены ненормально, поэтому использовались непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде максимального и минимального значения (мин-макс), медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных, критерия Фишера и χ^2 – для качественных переменных. Изучение динамики показателей проведено с помощью критерия Вилкоксона. Для количественной оценки связи между исходами и факторами риска рассчитаны отношения шансов (ОШ). Для определения степени корреляции клинических и лабораторных показателей использовался двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для проверки прогностической точности разработанной оценочной шкалы прогнозирования неблагоприятных исходов ХГС после терапии и для определения пороговых значений FIB4 и APRI, соответствующих F3-F4 по METAVIR использовался ROC-анализ. Адекватность выбранных значений оценивалась по площади под ROC-кривой. Пороговое значение индексов и сумма баллов по шкале определялись по значению, соответствующему максимуму суммы чувствительности и специфичности. Для всех тестов вероятность (p) считалась незначимой, если $\geq 0,05$, и значимой, если $<0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПОСЛЕ УСПЕШНОГО ЭТИОТРОПНОГО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Клинико-лабораторная характеристика пациентов, достигших УВО, на старте терапии

В исследовании включено 183 пациента от 18 до 86 лет, которые специалистами первичного звена в соответствии с маршрутизацией пациентов с ХГС были направлены на обследование и лечение в дневной стационар СПб ГБУЗ «КИБ им. Боткина» в 2017-2021 гг.

При анализе данных эпидемиологического анамнеза выявлено, что факт гемотрансфузии в 80-90х гг. присутствовал у 16% (n=30) пациентов, факт массивных оперативных вмешательств у 28% (n=52), донорство до 2000 г. имело место у 8% (n=14), на возможность полового пути передачи указывали 4% (n=7) пациентов, в/в введение наркотиков – у 8,5% (n=15), татуировки – у 5% (n=9), вертикальная передача – у 1% (n=2), в результате процедуры гемодиализа – 2 пациента. В 28% случаев (n=53) не упоминалось о каких-либо возможных путях заражения, хотя стоматологические и гинекологические вмешательства присутствовали практически у всех пациентов.

Анализируя данные эпидемиологического анамнеза, время и обстоятельства установления диагноза выявлено, что длительность хронической HCV- инфекции более 20 лет наблюдалось у 39% (n=72) пациентов, от 10 до 20 лет - у 32% (n= 59), от 5 до 10 лет - у 19% (n=35). У 10% (n=17) пациентов сложно было сделать вывод о давности инфицирования. Выраженный фиброз и цирроз был ассоциирован с давностью заболевания более 20 лет ($\chi^2=34$, $p < 0,05$).

Анализ клинических проявлений и обстоятельств выявления HCV-инфекции подтверждают факт низкой манифестации как острого, так и хронического гепатита С. У 93% пациентов диагноз установлен случайно при скрининговом серологическом исследовании на антитела к ВГС. Только у 4% диагностический

поиск был вызван клиникой заболевания печени (кровотечение из ВРВП, асцит, носовые кровотечения, отёки нижних конечностей), в 2% (четыре пациента) случаев был зафиксирован острый вирусный гепатит и в последующем была подтверждена хроническая инфекция.

При детальном опросе в дневном стационаре жалоб не предъявляло около 30% пациентов. Самыми частыми жалобами были слабость и тяжесть в правом подреберье. При осмотре, физикальном и инструментальном обследовании у большинства пациентов (65%) выявлена гепатомегалия, которая подтвердилась методом УЗИ, у 20% при УЗИ выявлена спленомегалия. Частота клинических симптомов, выявляемых у пациентов, перед началом противовирусной терапии представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 - Частота клинических симптомов у пациентов перед началом противовирусной терапии

У 47% (n=87) пациентов перед ПВТ плотность печени составила более 9,6 кПа, что соответствует выраженному фиброзу и циррозу печени. Распределение пациентов по степеням фиброза представлено в таблице 1.

Все включенные в исследование проходили лечение и наблюдались амбулаторно, поэтому среди пациентов с циррозом у 90% определён класс А по

классификации Чайлд-Пью (ЧП) (n=47) и только у 10% класс В (n=5), ЦП класса С не зарегистрировано. Индекс MELD у пациентов с ЦП на старте составил (5,2-20,8)7,9 [6,9;9,9].

Таблица 1 – Распределение пациентов, достигших УВО, по степени фиброза на старте ПВТ

Стадия фиброза печени по METAVIR, абс. (%)	
F0	35(19)
F1	34(18,6)
F2	27(15)
F3	35(19)
F4	52(28,4)

Проведена общая характеристика пациентов и сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от стадии заболевания (F0-F3/Цирроз печени) перед ПВТ, представленная в таблице 2. Возраст пациентов варьировал от 18 до 86 лет, медиана составила 55 лет, примерно поровну мужчин и женщин (48% и 52% соответственно). Пациенты с циррозом печени были достоверно старше (медиана 58 лет против 51 - без цирроза), по гендерному признаку различий не обнаружено. Уровень билирубина был повышен только у 16% (n=30) пациентов, причём у пациентов с ЦП значение медианы билирубина было достоверно выше.

Таблица 2 – Общая характеристика пациентов и сравнительная характеристика в зависимости от стадии заболевания (цирроз/F0-3)

Характеристика	Все пациенты (n=183)	F0-3 (n=131)	ЦП (n=52)	p
Возраст, годы	(18-86) 55 [43;62]	(18-68) 51 [48;60]	(36-72) 58 [49;65]	0,03**
Мужской пол, абс(%)	87(48)	61(47)	26(50)	0,7*
ИМТ	(19-38) 23 [21;26]	(19-38) 22 [21;25]	(20-35) 25 [22;27]	0,0005**
ИМТ \geq 25, абс(%)	60(33)	33(25)	27(52)	0,0005*
Пациенты с опытом лечения, абс(%)	30(16)	24(18)	7(13)	0,4*
Генотип вируса гепатита С, абс (%)				0,3*
1b	110(60)	83(75)	27(25)	
1a	3(1,5)	3(100)	0	
3a	52(29)	33(63)	19(37)	
2	17(9)	11(65)	6(35)	
4	1(0,5)	1(100)	0	
РНК ВГС, log ₁₀ МЕ/мл	(2,2-7,3) 5,9 [5,5;6,5]	(3,9-7,3) 6 [5,7;6,5]	(2,2-6,8) 5,7 [5;6,4]	0,01**
Алт>N, абс (%)	132(72)	87(66)	45(87)	0,001*
Плотность печени, кПа	(2,4-75) 8,5 [6,1;13]	(2,4-12,3) 7 [5,5;9,3]	(12,8-75)21[14,2;35]	<0,001**
FIB4	(0,3-19) 1,8 [1,1;3,3]	(0,3-7,8)1,3 [0,9;1,9]	(1,4-19,4) 4,2 [2,7;6]	<0,001**
APRI	(0,1-11) 0,7 [0,4;1,7]	(0,1-3,9) 0,5[0,4;0,9]	(0,4-11,4)1,8[1,2;2,6]	<0,001**
Индекс Чарлсона	(0-10) 4 [2;5]	(0-9) 3 [2;4]	(3-10) 5 [4;6,5]	<0,001**
Алт, ед/л	(9-391) 59 [33;105]	(9-391) 57 [28;100]	(15-281) 74 [47;110]	0,03**

Продолжение таблицы 2

Характеристика	Все пациенты (n=183)	F0-3 (n=131)	ЦП (n=52)	p
Аст, ед/л	(10-214) 48 [32;84]	(10-214) 44 [27;66]	(25-188)78[51,3;109,5]	<0,0001**
ЩФ, ед/л	(36-272) 82 [68;103]	(36-236) 78 [66;90]	(44-272) 100 [82,5;115]	<0,0001**
Билирубин, мкмоль/л	(3,8-89) 12 [8,4;17,4]	(3,8-36) 10 [7,2;14]	(6,8-49) 17 [11,6;24,5]	<0,0001**
АФП, МЕ/мл	(0,9-216) 5,3 [3;10]	(0,9-56) 4,2 [2,5;7]	(2-216) 13 [7;16,3]	<0,0001**
Лейк, 10 ⁹ /л	(1,5-15) 5,8 [4,8;7]	(3,4-15) 6 [5;7,3]	(1,5-12,1) 5 [3,4;6,1]	0,0001**
Эритроциты, 10 ¹² /л	(2,9-6,6) 4,8 [4,3;5,0]	(2,9-6,5) 4,8 [4,4;5]	(3-6) 4,6 [4;5]	0,1**
Гемоглобин, г/л	(100-175) 139 [130;149]	(103-175) 141 [131;149]	(100-173)133 [121;149]	0,03**
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	(33-365) 204 [144;255]	(115-365) 231 [181;264]	(33-271)117[89,5;149,5]	<0,0001**
Общий белок, г/л	(62-91) 76 [72;78]	(64-86) 76 [72;78]	(62-91) 76 [71;80]	0,5**
Альбумин, г/л	(31-49) 42 [40;45]	(38-49) 44 [41;46]	(31-48) 38 [36;39]	<0,0001**
Гамма глобулины,%	(10-30) 17,7 [15,5;20]	(10,4-28) 17 [15;19]	(12,5-30) 22 [17,7;26]	<0,0001**
ПТИ, %	(32-138) 99 [88;105]	(32-138) 100 [95;110]	(58-115) 83,5 [75;91]	<0,0001**
МНО	(0,8-2,5) 0,96 [0,9;1,04]	(0,8-2,5) 0,9 [0,9;1]	(0,9-2) 1,08 [1;1.2]	<0,0001**
Сахар, ммоль/л	(3-19) 5,3 [60;80]	(3-19) 5 [4,7;5,7]	(4,1-10) 5,9 [5,3;6,7]	<0,0001**
Креатинин, мкмоль/л	(40-831) 72 [43;65]	(45-802) 72 [60;81]	(40-831) 68 [58,5;79,5]	0,4**
Срок наблюдения после ПВТ, недели	(50-400) 100 [56;130]	(50-400) 100 [56;128]	(50-345) 95,5 [56;145,5]	1**

Примечание. * – точный критерий Фишера/критерий χ^2 , ** – U-критерий Манна–Уитни; Для количественных признаков определены мин, макс значения, медиана и квартили:(мин-макс) Me [25-й; 75-й перцентили]

Определение активности АЛТ и АСТ показало диапазон колебаний АЛТ от 9 до 391 Ед/л, а АСТ – от 10 до 214 Ед/л. В целом, у 72% (n=132) пациентов выявлен цитолитический синдром, при этом повышение АЛТ в 5N и выше зафиксировано у 9% (n=12) пациентов. Медианы АЛТ и АСТ были достоверно выше у пациентов с циррозом печени. Распределение пациентов в общей группе (n=183) в зависимости от цитолитической активности представлено на рисунке 2.

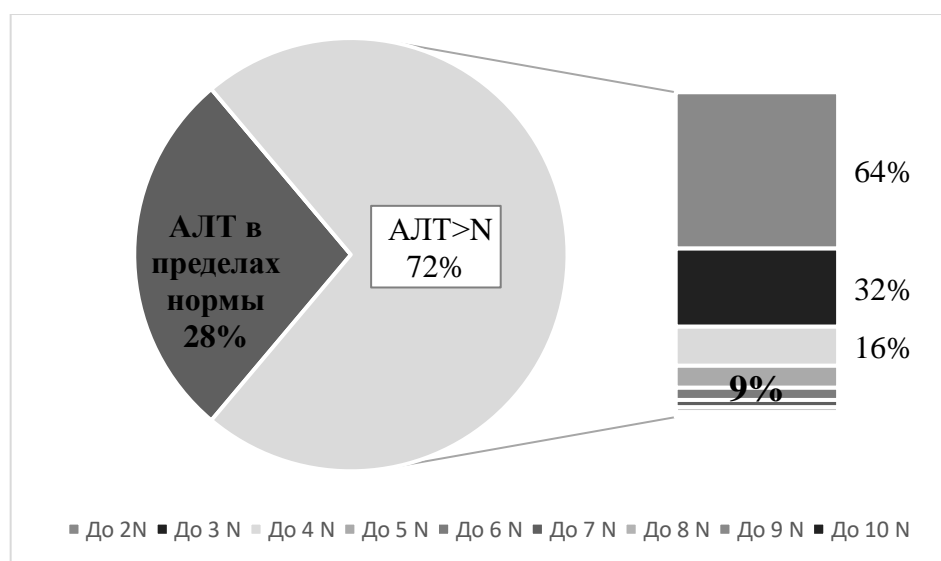


Рисунок 2 – Распределение пациентов в зависимости от цитолитической активности на старте ПВТ

Количество тромбоцитов ниже нормального определялось у 27% (n=50), причём у пациентов с циррозом печени в 76%, а у пациентов с F0-F3 только в 8% случаях. Уровень АФП был выше референсных значений до ПВТ у 6% (n=11) пациентов, причём у семерых определялся цирроз печени. Образований печени у пациентов с повышенным уровнем АФП до лечения не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о низкой лабораторной манифестации ХГС и большей выраженности синдрома холестаза и цитолиза у пациентов с ЦП.

Избыточная масса тела (ИМТ \geq 25) определялась у 33% пациентов, в группе с ЦП достоверно чаще. У половины пациентов индекс коморбидности был более четырёх, выше в группе с ЦП.

Эластометрия печени и индексы FIB4 и APRI сейчас чаще всего используются в клинические практики для оценки фиброза печени до ПВТ. Выраженный фиброз (F3) и цирроз печени согласно последним клиническим рекомендациям соответствует значениям $FIB4 \geq 3,25$, а F0-F2 значениям менее 1,45, а значения индекса 1,45-3,25 соответствуют сомнительному результату. Индексу APRI $\geq 1,5$ соответствует F3-F4 по METAVIR, значению APRI $< 0,5$ F0-F2 по METAVIR, а 0,5-1,5-сомнительному результату.

Медиана FIB4 у пациентов с циррозом составила 4,2, а у пациентов с F0-F3 – 1,3. Только у 53% (n=46) пациентов с циррозом и выраженным фиброзом по данным эластометрии определялся $FIB4 \geq 3,25$, в то время как у 99% с F0-F2 по данным эластометрии $FIB4 < 3,25$.

Медиана APRI у пациентов с циррозом и без составила 1,8 и 0,5 соответственно. У 61% (n=53) пациентов с F3-F4 по METAVIR определялся APRI $\geq 1,5$. APRI $< 1,5$ определялся в 96% (n=92) случаев с F0-F2 по METAVIR.

О чувствительности и специфичности FIB4 и APRI до терапии в рамках настоящего исследования сложно сделать выводы ввиду отсутствия данных биопсии печени. А как на результаты эластометрии, так и на рассчитанные индексы влияет некро-воспалительная активности в печени у пациентов, которая отражается в трансаминазах.

При проведении корреляционного анализа количественных показателей выявлено, что возраст пациентов коррелировал с индексом FIB4 ($r=0,6$, $p>0,05$), плотность печени коррелировала с уровнем АСТ ($r=0,5$, $p>0,05$) и АФП ($r=0,5$, $p>0,05$), а уровень АФП коррелировал с FIB4 ($r=0,5$, $p>0,05$).

До лечения наблюдалась сильная корреляционная зависимость индексов FIB4 и APRI с плотностью печени ($r=0,7$, $p<0,05$ и $r=0,66$, $p<0,05$), представленная на рисунке 3.

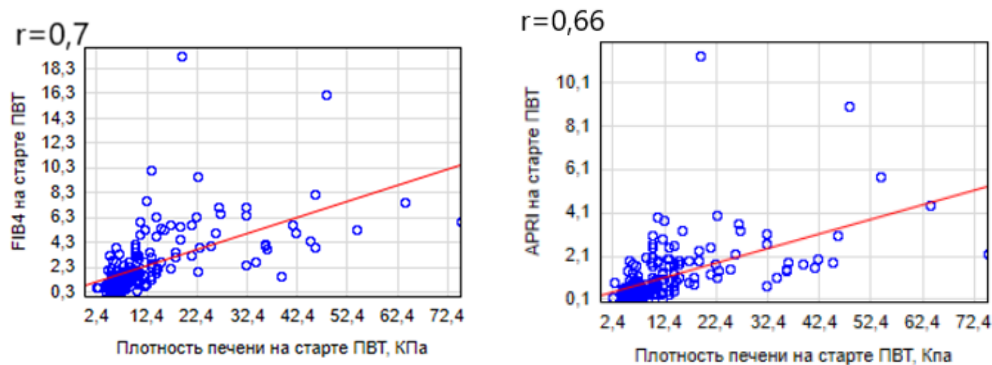


Рисунок 3 – Корреляционная зависимость между индексами FIB4 и APRI с плотностью печени

Факт коморбидности присутствовал у 92% пациентов, два и более сопутствующих заболевания - у 64%. Рассчитанный индекс Чарлсона коррелировал с плотностью печени ($r=0,6$; $p<0,05$). Структура сопутствующих заболеваний представлена на рисунке 4.

Среди выявленной сопутствующей патологии преобладали болезни системы кровообращения (45%), болезни желчновыводящих путей и поджелудочной железы и кислотозависимые заболевания верхних отделов ЖКТ. У 27% ($n=50$) пациентов при углубленном обследовании был выявлен скрытый гепатит В (определены HbcorAb суммарные при отсутствии HBsAg и HBsAb). Факт систематического употребления алкоголя присутствовал только у 2% ($n=2$) пациентов. Выраженный фиброз и цирроз печени были ассоциированы с сахарным диабетом (СД) ($\chi^2=10$, $p<0,05$), ожирением ($\chi^2=8$, $p<0,05$), стеатозом печени ($\chi^2=6$, $p<0,05$). Связи степени фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($\chi^2=1$, $p=0,2$).

Время от постановки диагноза до радикальной этиотропной терапии варьировало от 1 года до 30 лет, медиана 10 [25й перцентиль- 3; 75й- 16] лет.



Рисунок 4 – Структура сопутствующих заболеваний

Безинтерфероновые схемы получали пациенты в 83% случаях с противопоказаниями к использованию интерферонов в виде сопутствующих заболеваний, возраста или неудачи предыдущего лечения интерферонсодержащими схемами. У 17% пациентов с отсутствием противопоказаний применялись интерферонсодержащие схемы. Распределение пациентов по схемам терапии и сравнительная характеристика пациентов по стадии заболевания и индексу коморбидности в зависимости от интерферонсодержащей схемы или безинтерфероновой представлена на рисунке 5 и в таблице 3.

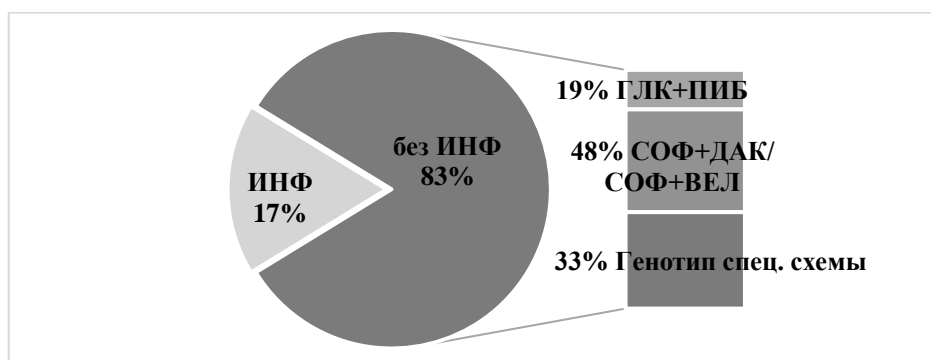


Рисунок 5 - Распределение пациентов по схемам терапии

Таблица 3 - Сравнительная характеристика пациентов по стадии заболевания и индексу коморбидности в зависимости от использованной схемы терапии

Наличие ЦП и медиана индекса коморбидности	Получающие ИНФ-содержащие схемы	Получающие безинтерфероновые схемы
Цирроз печени, n(%)	5 (16%)	47 (31%)
Индекс Чарлсона	2 [1;3]	4[3;6]

Пациенты, получающие безинтерфероновые схемы, имели достоверно более высокий индекс коморбидности и у них чаще определялся ЦП по сравнению с группой, получающих ИНФ содержащие схемы.

3.2. Результаты наблюдения после терапии

3.2.1 Динамика лабораторных показателей, плотности печени и степени фиброза

Все пациенты в точке УВО достигли биохимического ответа. Динамика уровня печёночных ферментов представлена на рисунке 6. К концу наблюдения активность АЛТ снизилась с 59,9 [33; 105] до 16,6 [12; 24] ед./л ($p < 0,005$), АСТ с 48 [32; 84] до 21 [15; 27] ед./л ($p < 0,005$). Значимое снижение наблюдалось как в группе с исходно нормальными значениями, так и в группе с ЦП.

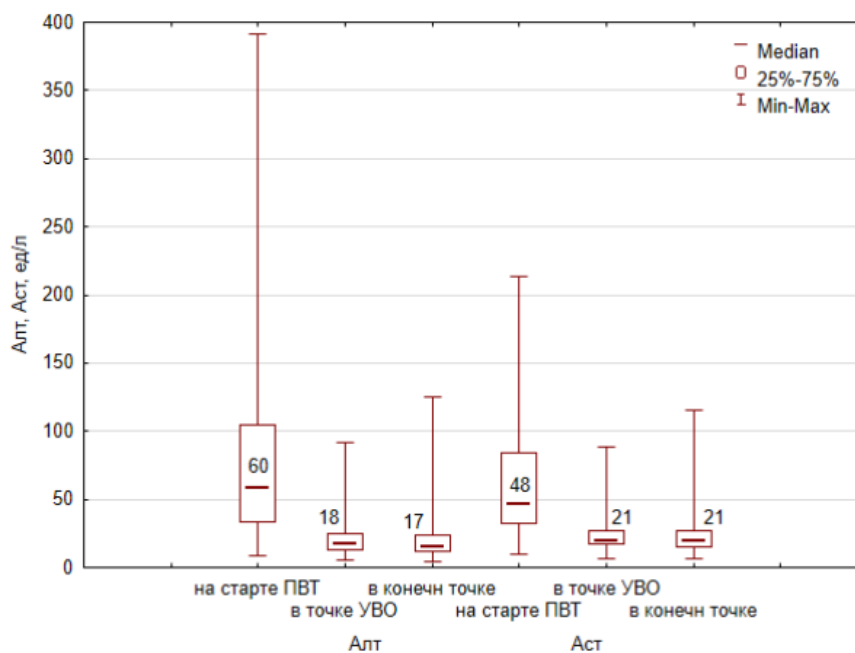


Рисунок 6– Динамика АЛТ и АСТ в трёх точках наблюдения

У 9% (n=17) пациентов в конечной точке наблюдения сохранялись повышенные значения АЛТ. Практически у всех были возможные причины в виде коморбидных состояний (СД, стеатоз печени, ожирение) и реинфекции (у двух пациенток). Только у одного пациента 48 лет с F1 и отсутствием коморбидного фона не выявлено причин повышения АЛТ в конечной точке наблюдения, и у него же фиброз прогрессировал до F2 к концу наблюдения. У 5,5% (n=10) пациентов в конечной точке наблюдения отмечены значения АСТ выше нормы. В группе пациентов с повышенными значениями АЛТ по сравнению с группой с нормальным уровнем АЛТ в 3 раза чаще встречался ИМТ > 25 (ОШ $3,3 \pm 0,5$; 95% ДИ 1,2-9,2), в 4 раза чаще признаки стеатоза печени при УЗИ (ОШ $3,9 \pm 0,6$; 95% ДИ 1,2-13). В группе пациентов с прогрессированием фиброза чаще встречались пациенты с повышенным значением АЛТ (ОШ $4,9 \pm 0,6$; 95% ДИ 1,5-16).

У двух пациенток с повышенным значением АЛТ и АСТ, наблюдаемых на 148 и 121 неделе зафиксирована реинфекция ВГС. Реинфекция дифференцирована от рецидива на основании изменения генотипа с 1b на 3a. Анализ эпидемиологического анамнеза позволяет предположить, что у пациентки 68 лет

заражение произошло через медицинские манипуляции, а у пациентки 36 лет в результате потребления инъекционных наркотиков.

При оценке динамики уровня тромбоцитов значимых изменений как в группе с исходно нормальными показателями, так и в группе с пониженными значениями не отмечено ($p=0,6$; $p=0,1$ соответственно).

При сравнительной оценке степени фиброза до начала терапии и в конечной точке наблюдения по данным эластометрии установлены достоверные различия ($p < 0,005$), представленные на рисунке 7.

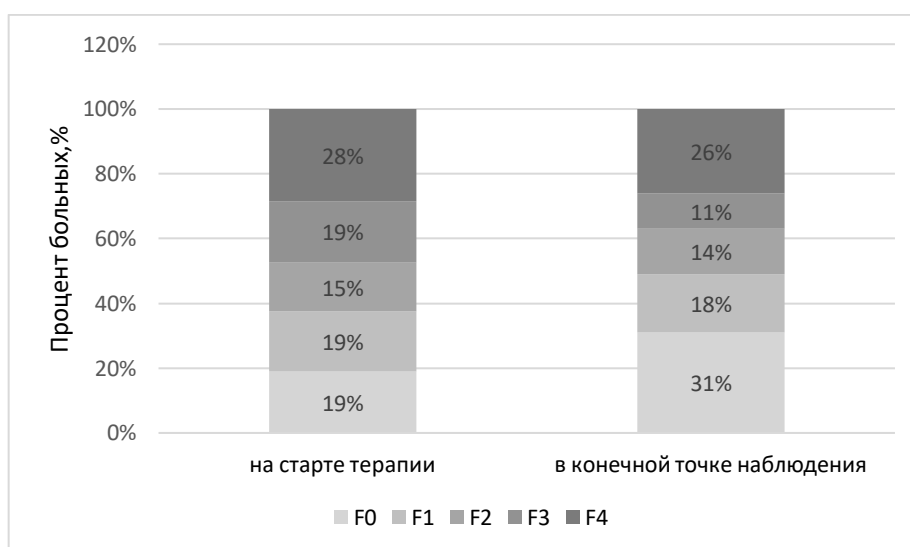


Рисунок 7 - Распределение больных в зависимости от степени фиброза до лечения и в конечной точке наблюдения

Доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом уменьшилась к концу наблюдения с 47% до 37%. Положительная динамика наблюдалась чаще в группе пациентов без ЦП изначально ($\chi^2 = 19$, $p < 0,05$). У 35% ($n=64$) пациентов при проведении эластометрии в последней точке наблюдения зафиксирован регресс фиброза. Регресс до F0 наблюдался у 19 пациентов с F1, у восьми пациентов с F2, и у одной пациентки с F3. Регресс до F1 наблюдался у десяти пациентов с F2 и у четырёх - с F3. Регресс до F2 зафиксирован у 11 пациентов с F3 и у пяти пациентов с циррозом печени изначально. У шести пациентов с циррозом печени произошёл

регресс до F3. В общей сложности у 21% (n=11) пациентов с циррозом класса А на старте терапии произошёл регресс цирроза.

Значимое снижение плотности печени наблюдалось в 77% случаев. Динамика плотности печени в группах пациентов с циррозом и F0-F3 представлена на рисунке 8.

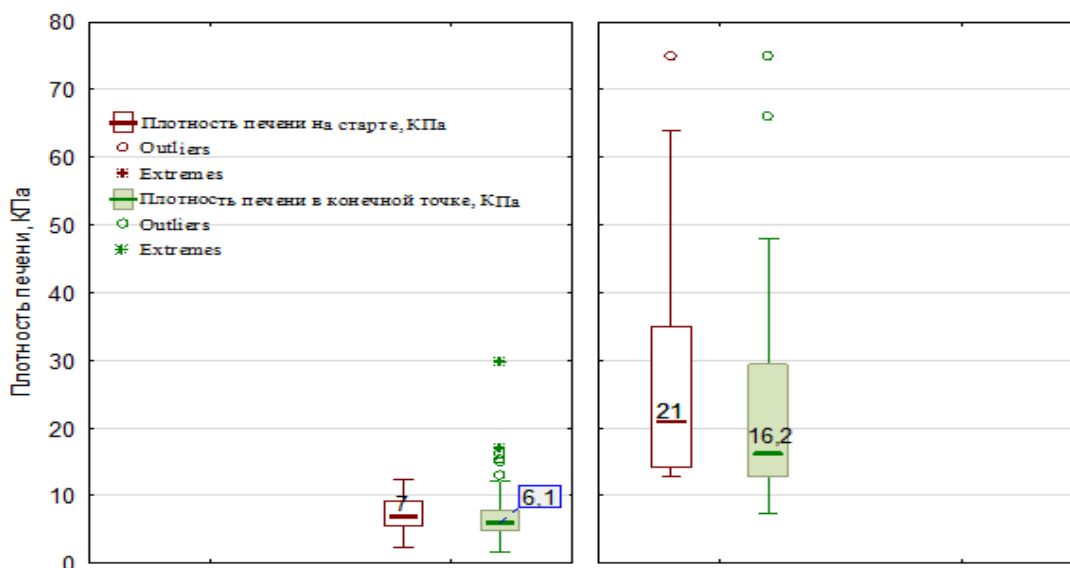


Рисунок 8 – Динамика плотности печени в группах пациентов с циррозом (справа) и F0-F3 (слева)

У 55% (n=100) пациентов степень фиброза не изменилась.

У 10% (n=18) пациентов без цирроза на старте терапии зарегистрировано прогрессирование фиброза. Прогрессирование до цирроза печени наблюдалось только у семи пациентов с изначально выраженным фиброзом F3. И только у одной пациентки, у которой эластометрия была выполнена с интервалом 135 недель, наблюдалось прогрессирование фиброза на 2 ступени, с F1 до F3. В таблице 4 представлена сравнительная характеристика пациентов с прогрессированием и регрессом фиброза после успешной этиотропной терапии.

В группах пациентов с прогрессированием фиброза и регрессом выявлены достоверные различия по возрасту ($p=0,007$) (медиана возраста у лиц с прогрессированием фиброза составил 63 года, а с регрессом 53), массе тела,

индексу коморбидности Чарлсона, показателям FIB4 в точке УВО и в конце наблюдения, АФП в конце наблюдения.

Связи прогрессирования фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($\chi^2=0,06$, $p=0,8$). У одного пациента с индексом Чарлсона, равным девяти, за счёт тяжёлой застойной сердечной недостаточности на фоне мерцательной аритмии произошло выраженное увеличение плотности печени в 2,5 раза.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациентов с прогрессированием и регрессом фиброза после успешной этиотропной терапии

Параметры	Прогрессирование фиброза (n=18)	Регресс фиброза (n=65)	p
1b генотип, n(%)	14(78)	39(60)	0,5*
3a генотип, n(%)	3(17)	20(31)	0,5*
Скрытая инфекция ВГВ, n(%)	5(27)	12(18)	0,4*
РНК вируса гепатита С, log ₁₀ МЕ/мл	(4,9-6,7) 5,9[5,5;6,4]	(3,9-7) 6[5,7;6,5]	0,6*
Время наблюдения после окончания ПВТ, нед	(50-240) 91[54;107]	(50-400) 88[56;128]	0,4*
Мужчины, абс(%)	8(44)	28(43)	0,9*
Возраст, лет	(42-78) 63[54;70]	(24-72) 53[43;61]	0,007**
ИМТ>25, абс(%)	15(83)	6(9)	0,0001*
ИМТ	(23-38) 26,5[26;27]	(19-32) 22[21;23]	0,00001**
Индекс Чарлсона	(1-10) 4[3;5]	(1-6) 3[2;4]	0,005**
Алт на старте ПВТ, ед/л	(17-272) 38[26;89]	(18-391) 62[36;112]	0,1**
Алт в точке УВО, ед/л	(8-39) 20,5[13;28]	(7-87) 17[12;21]	0,25**
Алт в конце наблюдения, ед/л	(8-72) 22[11;37]	(7-72) 15[12;20]	0,26**
Аст на старте ПВТ, ед/л	(24-205) 39[31;78]	(19-200) 46[33;82]	0,6**
Аст в точке УВО, ед/л	(17-42) 23[20;26]	(8-42) 18[15;24]	0,008**
Аст в конце наблюдения, ед/л	(14-56) 26[20;38]	(7-53) 18[12;23]	0,0004**
ЩФ в конце наблюдения, ед/л	(39-156) 74[62;104]	(34-133) 71[60;80]	0,3**
Билирубин в конце наблюдения, ед/л	(2-28) 8,5[6,5;12]	(3-23) 9[8;12]	0,6**

Продолжение таблицы 4

Параметры	Прогрессирование фиброза (n=18)	Регресс фиброза (n=65)	p
АФП на старте ПБТ, ед/л	(2-25) 4[2,2;6]	(1-148) 5[4;10]	0,06**
АФП в конце наблюдения, ед/л	(1-39) 9[4;12]	(0,5-12) 4[2;6]	0,001**
Тромбоциты на старте ПБТ, 10 ⁹ /л	(123-294) 214[167;264]	(100-343) 214[158;259]	0,8**
Тромбоциты в конце наблюдения, 10 ⁹ /л	(72-350) 170[144;221]	(86-340) 220[180;250]	0,001**
FIB4 на старте ПБТ	(0,9-8) 2[1,4;3]	(0,3-6) 2[1,2;2]	0,1**
FIB4 в точке УВО	(0,86-6) 2[1,3;2]	(0,3-4) 1[0,8;1,7]	0,006**
FIB4 в конце наблюдения	(0,89-6) 2,1[1,6;3]	(0,3-5) 1[0,7;2]	0,00001**
APRI на старте ПБТ	(0,2-4) 0,6[0,5;1]	(0,2-4) 1[0,4;1]	0,6**
APRI в точке УВО	(0,1-2) 0,4[0,2;1]	(0,1-1) 0,4[0,3;1]	0,8**
APRI в конце наблюдения	(0,2-1) 0,5[0,3;1]	(0,1-1) 0,5[0,4;1]	0,5**

Примечание. * – точный критерий Фишера/критерий χ^2 , ** – U-критерий Манна–Уитни; Для количественных признаков определены мин, макс значения, медиана и квартили:(мин-макс) Me [25-й; 75-й перцентили]

3.2.2 Динамика индексов FIB4 и APRI и возможность их использования для оценки фиброза после лечения

Проведена оценка динамики изменения индексов FIB4 и APRI у пациентов с циррозом и фиброзом F0-F3, представленная на рисунке 9. Значимое снижение индексов FIB4 и APRI ко времени УВО наблюдалось как в группе с циррозом печени ($z=5$; $p<0,001$ и $z=6$; $p<0,001$), так и в группе с F0-F3 ($z=6$; $p<0,001$ и $z=9,6$; $p<0,001$), значимого снижения индексов в конечной точке наблюдения по сравнению с точкой УВО не наблюдалось.

Корреляционная связь между индексами FIB4, APRI и плотностью печени (рисунок 10) сохранялась и в конечной точке наблюдения.

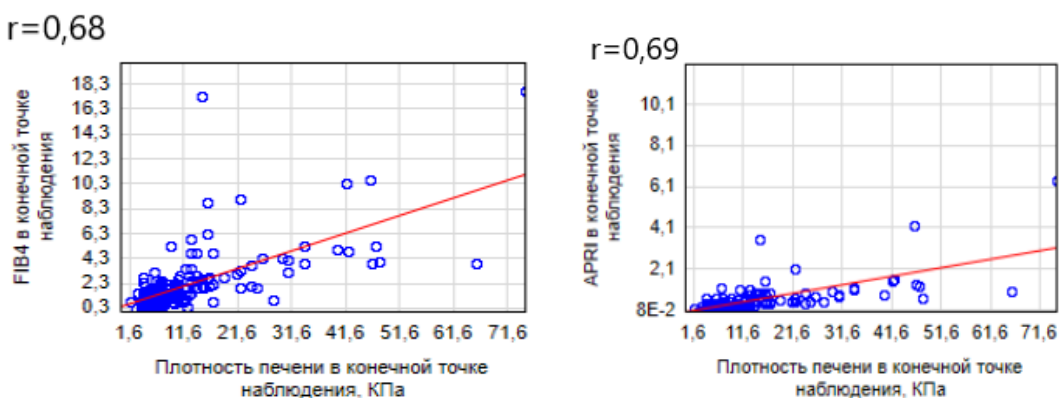


Рисунок 10 – Корреляционная связь между индексами FIB4, APRI и плотностью печени в конечной точке наблюдения

У 37% ($n=66$) пациентов в конечной точке наблюдения определялся цирроз и выраженный фиброз (F3-F4), при этом только у 39% ($n=26$) из них FIB4 был выше 3,25 и у 6% ($n=4$) $APRI \geq 1,5$. У 60% ($n=40$) пациентов с F3-F4 определялся FIB4 $\geq 2,4$ и $APRI \geq 0,47$, а у пациентов с F0-F2 в 91% ($n=107$) FIB4 был менее 2,4 и у 92% APRI меньше 0,47.

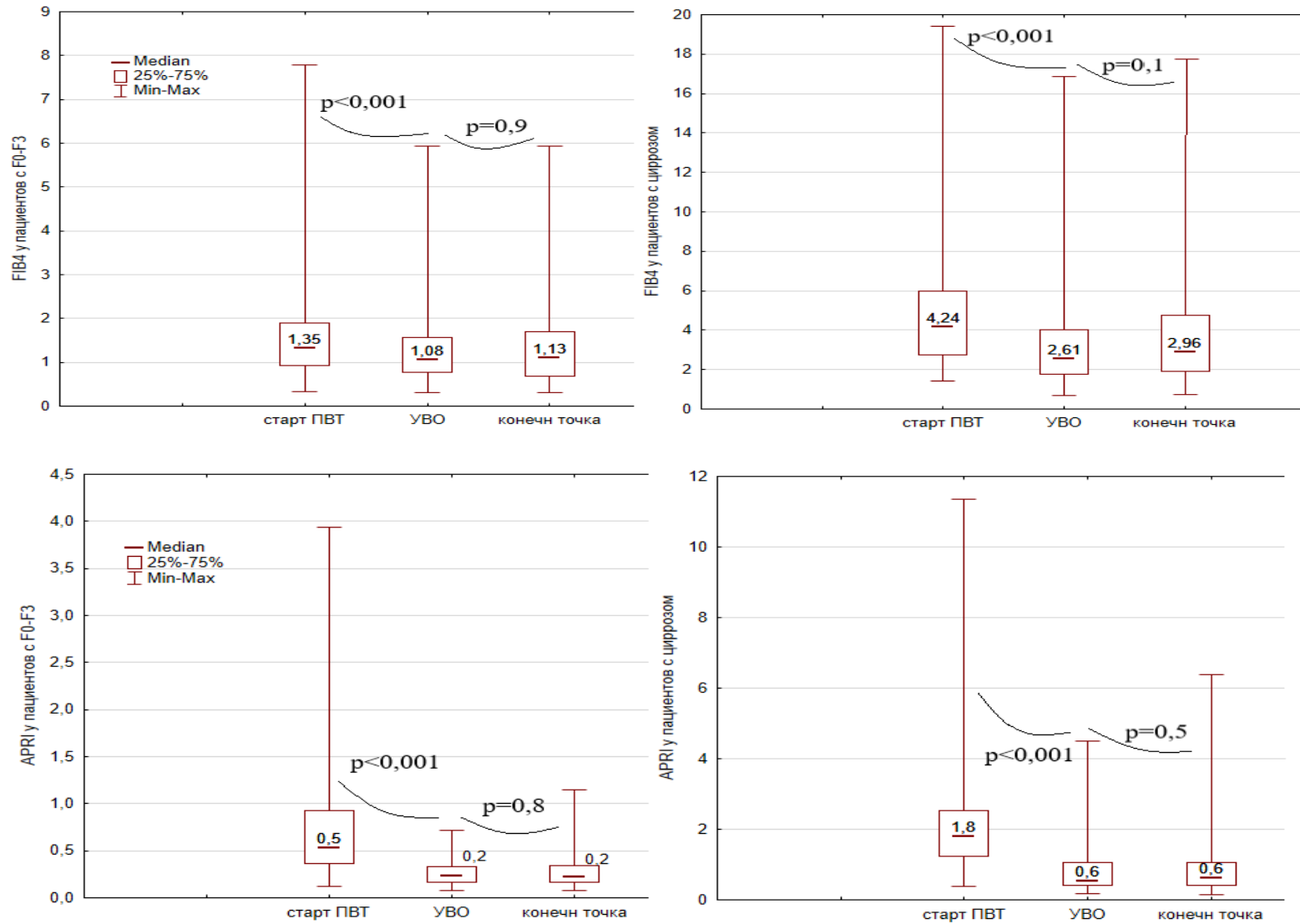


Рисунок 9 - Динамика индексов FIB4 и APRI у пациентов с циррозом и фиброзом F0-F3

Чтобы охарактеризовать эффективность пороговых значений FIB4 и APRI, были построены зависимости чувствительности и специфичности алгоритма бинарной классификации от порогового значения индексов (ROC-кривые, рисунок 11).

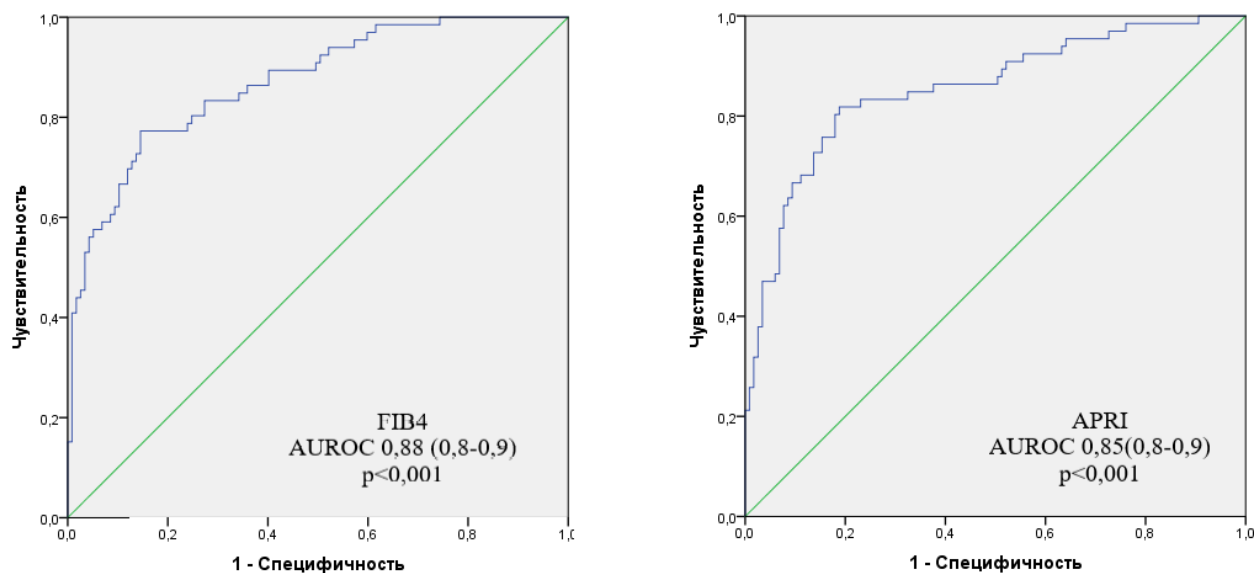


Рисунок 11 – Соотношение между чувствительностью и специфичностью пороговых значений FIB4 и APRI, прогнозирующих выраженный фиброз и цирроз печени (ROC-кривые)

Были рассчитаны площади под этими кривыми (AUROC). Для FIB4 (рисунок 11, слева) было получено значение AUROC=0,88 (95% ДИ=0,8-0,9). ROC-анализ дал оптимальное значение индекса $FIB4 \geq 2,4$ для определения у пациента выраженного фиброза и цирроза печени. Ему соответствует максимальное значение суммы специфичности и чувствительности, при этом чувствительность составляет 60%, а специфичность - 91% (рисунок 19, левая панель). ROC-анализ с использованием APRI дал оптимальное значение $APRI \geq 0,47$ для определения F3-F4 по METAVIR, которому соответствует максимальное значение суммы специфичности и чувствительности, чувствительность составляет 60%, специфичность - 92% (рисунок 19, правая панель).

3.2.3 Анализ случаев неблагоприятных исходов заболевания печени после успешной ПВТ

Значимые неблагоприятные исходы заболевания печени у пациентов, достигших УВО (таблица 5), такие как развитие ГЦК, декомпенсация цирроза печени с развитием асцита, кровотечением из ВРВП, тромбозом воротной вены встречались у пациентов с циррозом печени F4 в 30% (n=17). Кроме того, у 4% (n=7) пациентов наблюдалась выраженная отрицательная динамика по коморбидному фону: в пяти случаях выявлены внепеченочные раковые заболевания, у трёх пациенток на 134, 138 и 116 неделе обнаружен рак молочной железы, у одной пациентки на 155 неделе - рак щитовидной железы и в одном случае на 58 неделе – цистаденома. Два пациента погибли на 50 и 52 неделе по причине развития острого нарушения мозгового кровообращения и почечной недостаточности на фоне конечной стадии заболевания почек.

ГЦК уже после терапии подтверждена у 8% (n=4) пациентов с циррозом печени. Они были пролечены ПППД и имели компенсированную функцию печени на момент выявления ГЦК (цирроз класса А). Образование печени выявлено на сроке наблюдения после ПВТ 2,5 года у двух пациентов, 1,5 года и четырёх лет у двух других. Нельзя исключить, что ГЦК развилась ещё до ПВТ, но не была визуализирована. До лечения компьютерная томография не выполнялась.

Значимых отличий в индексе MELD (рисунок 12) у пациентов с ЦП на старте терапии и в конце наблюдения не отмечено (p=0,5).

Таблица 5 - Неблагоприятные исходы заболевания печени у пациентов, достигших УВО

Неблагоприятный исход	n=17	№ пациента и характеристика исхода	Исход зафиксирован на сроке наблюдения после ПВТ, нед
Декомпенсация цирроза с увеличением баллов по Ч-П	n=13	1,2 - увеличения степени расширения вен пищевода. Появление расширенных вен желудка.	200,168
		3 - кровотечение из ВРВП	130
		4 - кровотечение из ВРВП с летальным исходом	79
		5,6 - тромбоз воротной вены с увеличением степени расширения ВРВП	50,57
		7,8 - тромбоз воротной вены, снижение ПТИ	78,75
		9,10 – появление асцита	115, 120
		11 - нарастание билирубина, снижение ПТИ с геморрагическим синдромом	115
		12,13 - нарастание билирубина, снижение ПТИ, нарастание степени портальной гипертензии	50, 58
		Развитие ГЦК	n=4

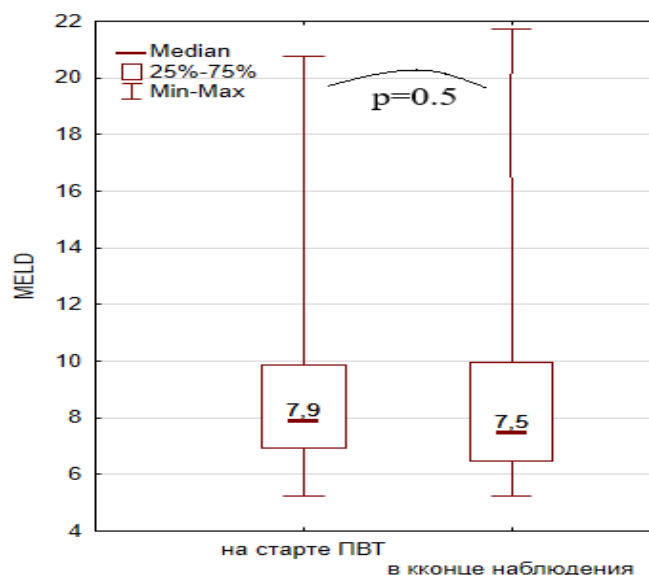


Рисунок 12 - Динамика индекса MELD у пациентов с ЦП на старте терапии и в конечной точке наблюдения

Таким образом, количество пациентов с циррозом печени снизилось, но доля пациентов с субкомпенсированным циррозом увеличилась (рисунок 13).

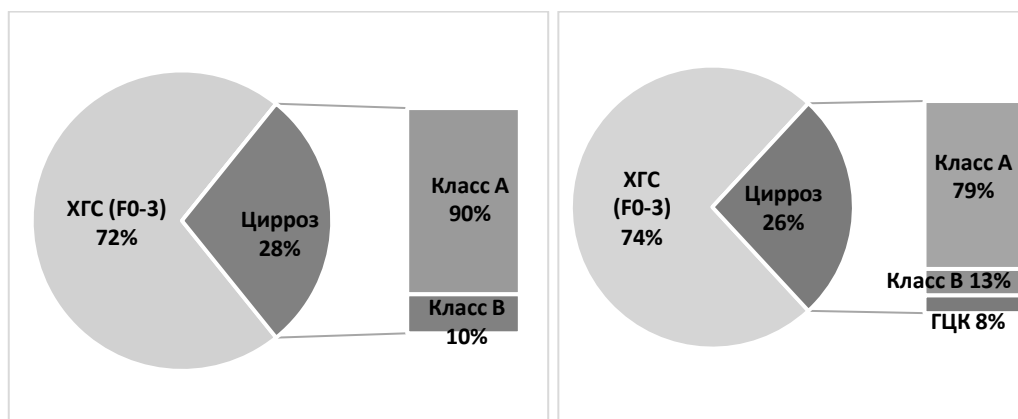


Рисунок 13 – Частота развития цирроза печени компенсированного, субкомпенсированного и ГЦК у пациентов до ПВТ (слева) и у достигших УВО (справа) в последней точке наблюдения

В ходе сравнения групп пациентов с неблагоприятными исходами и пациентов без отрицательной динамики выявлены три возможных предиктора неблагоприятных исходов, такие как высокий показатель плотности печени на

старте ПБТ, индекс MELD и индекс FIB4 в точке УВО. В качестве предикторов прогнозирования повышенного риска неблагоприятных исходов выбрано 3 фактора: плотность печени ≥ 30 Кпа, MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО. Расчитаны отношения шансов (ОШ), в результате чего по нижней границе 95% доверительного интервала ОШ (таблица 6) каждому фактору присвоены баллы и получена прогностическая шкала: MELD ≥ 10 на старте ПБТ - 2 балла; плотность печени ≥ 30 Кпа на старте ПБТ - 1 балл и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО - 1 балл.

Таблица 6 – Отношения шансов для прогностических факторов риска

Фактор	ОШ \pm стандартная ошибка ОШ	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
MELD > 10	9,5 \pm 0,8	2	43
FIB4 > 3,25 в точке УВО	3,6 \pm 0,6	1,1	12
Плотность печени на старте ПБТ > 30	3,6 \pm 0,6	1,5	55

Распределение пациентов по баллам представлено на рисунке 14.

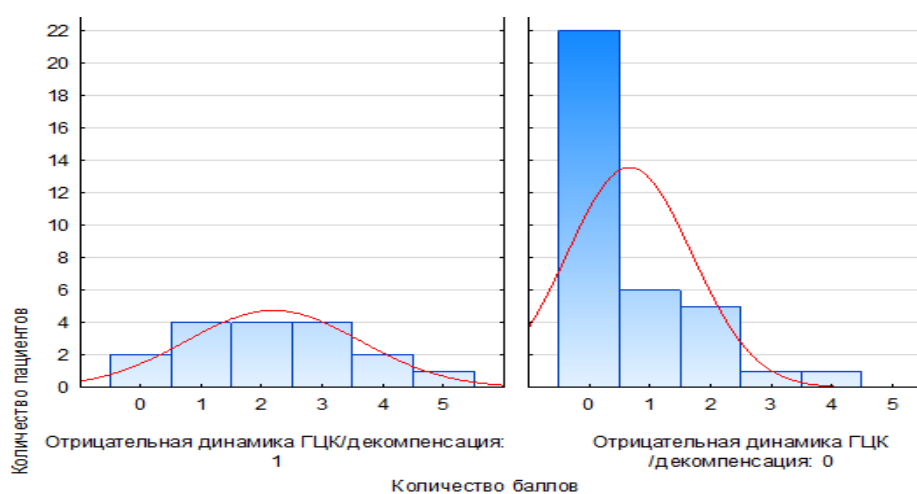


Рисунок 14 – Распределение пациентов с отрицательной динамикой и без по баллам

Для проверки прогностической точности шкалы построена ROC кривая (рисунок 15) и определено значения в 2 балла как прогностически значимое.

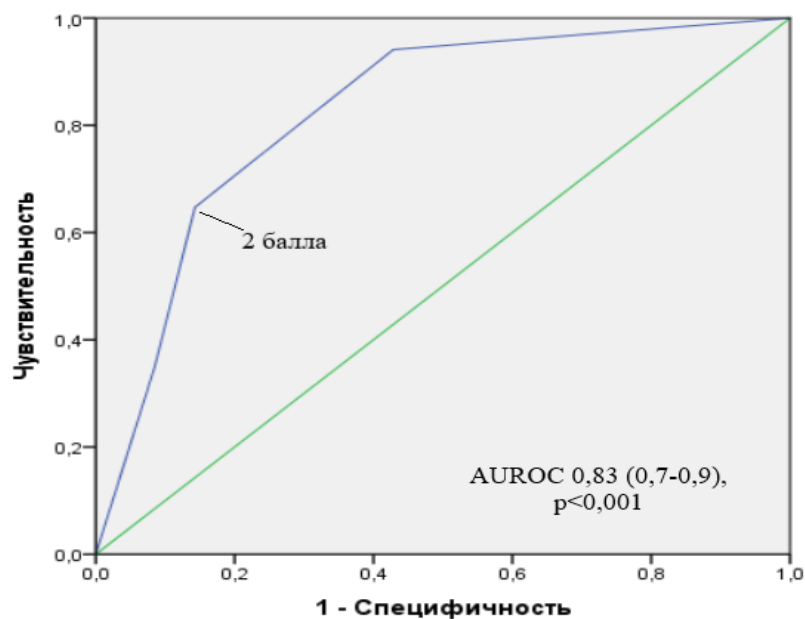


Рисунок 15- Соотношение между чувствительностью и специфичностью значения в два балла оценочной шкалы, прогнозирующей повышенный риск декомпенсации цирроза печени и развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе ХГС после достижения УВО (ROC-кривая)

Площадь под кривой была равна 0,83. Чувствительность метода составила 64%, а специфичность – 80%. У 76% пациентов с неблагоприятными исходами сумма была два и выше. У 86% пациентов с отсутствием отрицательной динамики сумма баллов была менее двух.

Возможно, такой фактор как индекс $FIB4 \geq 3,25$ в точке УВО адекватно использовать и у пациентов с F3. Только у одного пациента из группы F3 индекс FIB-4 в точке УВО был равен 3,25 и у него же в конце наблюдения на УЗИ выявлено очаговое образование печени и зафиксировано повышение уровня АФП, при консультации онколога и проведении МРТ диагноз ГЦК не подтвердился, наблюдение за пациентом продолжается.

3.3. Частота скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО

Скрытая HCV-инфекция выявлена у 5,5% (n=6) обследованных пациентов (n=109) на сроке наблюдения (50-174)146[100;170] недель. Характеристика пациентов с выявленной скрытой HCV-инфекцией представлена в таблице 7. Все пациенты с выявленной скрытой HCV-инфекцией лечились безинтерфероновыми схемами.

Выборка из шести пациентов недостаточна для оценки влияния скрытой HCV-инфекцией на течение заболевания печени. При сравнении пациентов со скрытой инфекцией и без значимых различий в биохимических показателях не выявлено ($p > 0,05$). У двух пациентов до лечения определён выраженный фиброз (F3) и у двух - цирроз класса А, у одного-F0 и у одного-F2. Регресс цирроза на 50 неделе наблюдения до F3 зафиксирован у одного пациента 38 лет с индексом Чарлсона=1. У одной пациентки 65 лет с ЦП и индексом Чарлсона до терапии=6 на 100 неделе наблюдения выявлена ГЦК и у неё же отмечались повышенные до 2N показатели АЛТ и АСТ после лечения, у остальных пяти - трансаминазы были в пределах референсных значений. В одном наблюдении (женщина 62 лет) на 175 неделе наблюдения зафиксировано прогрессирование фиброза.

Таблица 7- Характеристика пациентов с выявленной скрытой HCV-инфекцией

пол	Возр.	Время набл., нед	Гнт	F	Коморбидность	Схема терапии	Результат наблюдения
ж	60	170	1b	0	лимфома из клеток маргинальной зоны с поражением кожи в области грудной клетки, живота, таза, левого бедра, ретробульбарной клетчатки, л/у брюшной полости	ДАК+АСУН	По ХГС-без ухудшения. Выявлен рак молочной железы
м	52	165	1b	4	ГБ 2 ст. Киста пр. почки. Хронический эрозивный гастрит.	ДАК+АСУН	Без отрицательной динамики по ХГС
ж	65	100	2	4	ЖКБ. Хронический холецистит, панкреатит. Аутоимунный тиреоидит.	СОФ+ДАК +РИБ	Развитие ГЦК с увеличением плотности с 22 до 75 КПа
м	72	128	1b	2	ГБ 2 ст. ИБС. Хронический вирусный гепатит В, HВсогАВ (пол).	ПРОД	Без ухудшения
ж	62	175	1b	3	Хронический вирусный гепатит В, HВсогАВ (пол). ГБ 2 ст.	ПРОД	Прогрессирование до F4
м	38	50	3а	3	ЯБ 12 ПК. Хронический гастрит.	СОФ+ВЕЛ	Без ухудшения

ГЛАВА 4.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВА ХГС С УЧЁТОМ МУТАЦИЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВГС.

4.1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов, развивших рецидив

4.1.1. Сравнительная характеристика пациентов с рецидивом и достигших УВО на старте ПВТ

Проанализировано 23 истории болезни пациентов, пролеченных на ДС в 2017-2020 гг. препаратами прямого действия и развивших рецидив. Распределение пациентов по используемым схемам представлено на рисунке 16.

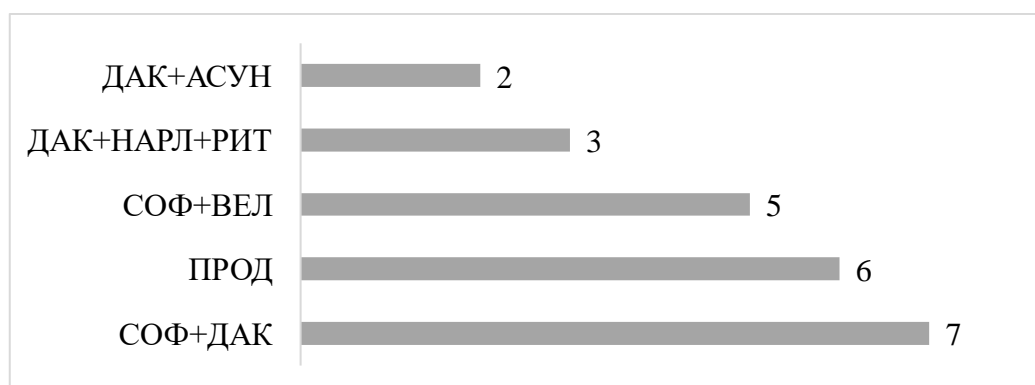


Рисунок 16 – Распределение пациентов, развивших рецидив, в зависимости от схемы терапии

Для выявления возможных прогностических факторов со стороны особенностей пациента и вируса была проведена сравнительная характеристика (таблица 8) 23 пациентов с рецидивом и 119 пациентов, достигших УВО, которые были выбраны из первой группы (n=183) успешно пролеченных пациентов, сопоставимых по схемам терапии. Только у одной пациентки из группы с рецидивом был предшествующий опыт лечения с использованием ИНФа и рибавирина и повторно ДАК+АСУН, третью схему СОФ+ДАК она стала получать

спустя 6 месяцев после окончания предыдущей терапии. Этот клинический случай описан отдельно. 1% (n=6) пациентов из группы УВО имели предшествующий опыт лечения препаратами ИНФа и рибавирина в анамнезе.

Не выявлено различий по полу, возрасту, по степени фиброза, индексам FIB4, APRI, плотности печени, Алт, Аст, ЩФ, тромбоцитам. Как в группе с УВО, так и в группе с рецидивом пациенты с циррозом печени составили около 30%.

У пациентов с рецидивом субкомпенсированный цирроз наблюдался в 30% случаев (у двух пациентов), у пациентов с УВО только в двух процентах. Цирроз класса С не встречался.

В группе с рецидивом достоверно выше был ИМТ ($Z=2$; $p=0,04$) и наблюдалась тенденция к большей встречаемости СД ($\chi^2=3$; $p=0,09$) и ИМТ >25 ($\chi^2=3$; $p=0,07$). По встречаемости стеатоза печени и ожирения различий не выявлено.

Интересно, что у трёх пациентов, развивших рецидив, в анамнезе значилась резекция желудка по поводу рака. Двое пациентов с фиброзом F0 и F1 пролечены схемой ПРОД 8 недель и один пациент пролечен схемой СОФ+ДАК 12 недель. В группе, достигших УВО, пациентов с резекцией желудка тоже было трое, но курс терапии у них был длиннее. Двое получали ДАК+АСУН в течение 24 недель и один схему ПРОД, но в течение 12 недель в связи с F3. Выборка небольшая, но можно сделать осторожное предположение, что у пациентов с резекцией желудка схема ПРОД в течение 8 недель была субоптимальна ввиду недостаточной всасываемости. Это подтверждает необходимость дальнейших исследований в реальной клинической практике для персонифицированного подхода к сложным пациентам в плане выбора схемы и длительности курса в зависимости от сопутствующей патологии.

Таблица 8 - Сравнительная характеристика пациентов с ХГС, достигших УВО и развивших рецидив

Характеристика	Все больные (n=142)	Достигшие УВО (n=119)	Рецидив (n=23)	p
Возраст, годы	(24-86), 56 [45;64]	(24-86), 56 [45;63]	(32-73), 54 [47;68]	0,7**
Наблюдение до ПВТ, годы	(1-30) 10 [4;16]	(1-30) 11 [5;17]	(1-20) 5 [3;9]	0,007**
Мужской пол, абс(%)	65(46)	51(43)	14(61)	0,1*
ИМТ	(20-38) 24 [22;26]	(20-38) 23 [22;26]	(21-34) 25 [22;28]	0,04**
ИМТ \geq 25	57(40)	44(37)	13(57)	0,07*
Пациенты с опытом лечения, абс(%)	17(12)	16(13)	1(4)	
Генотип вируса гепатита С, абс (%)				
1b	79(55)	68(57)	11(48)	0,3*
1a	4(3)	2(2)	2(9)	
3a	48(34)	38(32)	10(43)	0,3*
2	11 (8)	11(9)	0	
РНК ВГС, log ₁₀ МЕ/мл	(2,2-7,3) 5,9 [5,5;6,5]	(2,2-7,3) 5,9 [5,4;6,5]	(4,7-6,9) 6,2 [5,6;6,7]	0,3**
Скрытый гепатит В, абс(%)	40(28)	33(28)	7(30)	0,8*
Алт>N, абс (%)	96(68)	81(68)	15(65)	0,8*
Плотность печени, КПа	(2,5-75) 8,5 [6,1;14]	(2,5-75) 8,5 [6;14]	(4,3-42) 8,5 [6,2;17,3]	0,7**
Степень фиброза, абс (%)				p>0,05*
F0	28(20)	23(19)	5(22)	
F1	29(20)	23(19)	6(26)	
F2	23(16)	19(16)	4(17)	
F3	21(15)	19(16)	2(9)	
F4	41(29)	35(29)	6(26)	0,9*
FIB4	(0,3-19) 1,8 [1,3;3,6]	(0,3-19) 1,8 [1,3;3,4]	(0,7-7,8) 1,7 [1;4]	0,9**
APRI	(0,1-11) 0,6 [0,4;1,6]	(0,1-11) 0,7 [0,4;1,7]	(0,2-4,8) 0,6 [1,4;1,2]	0,4**
Индекс Чарлсона	(0-9) 4 [2;5]	(1-9) 4[2;5]	(0-9) 4 [2;4]	0,5

Продолжение таблицы 8

Характеристика	Все больные (n=142)	Достигшие УВО (n=119)	Рецидив (n=23)	p
Резекция желудка в анамнезе	6(4)	3(3)	3(13)	0,02*
Стеатоз печени, абс(%)	14(10)	10(8)	4(17)	0,2*
СД, абс (%)	21(15)	15(13)	6(26)	0,09*
Ожирение	17(12)	12(10)	5(22)	0,1*
Алт, ед/л	(9-391) 59 [33;105]	(11-391) 57 [32;98]	(16-350) 62 [36;98]	0,7
Аст, ед/л	(14-241) 48 [33;82]	(14-200) 48 [32;82]	(19-241) 48 [35;89]	0,9
ЩФ, ед/л	(37-272) 82 [68;103]	(38-272) 82 [68;100]	(37-182) 86 [68;115]	0,4
Билирубин, мкмоль/л	(3,8-89) 12 [8,3;18]	(3,8-89) 12 [8,5;18]	(5-31) 12 [8;21]	0,8
АФП, Ед/мл	(1-216), 5 [3;10]	(1-216), 5 [3,0;10]	(2-182), 6 [3;14]	0,2
Тромбоциты	(33-365) 192[132;245]	(33-365) 190 [137;245]	(52-321) 200 [100;249]	0,8
сахар	(3-12) 5,3 [4,8;6]	(3-10) 5,3 [4,8;6]	(3,7-12) 5 [4,5;7,2]	0,7

*Примечание. * – точный критерий Фишера/критерий χ^2 , ** – U-критерий Манна–Уитни; Для количественных признаков определены мин, макс значения, медиана и квартили: (мин-макс) Me [25-й; 75-й перцентили]*

4.1.2. Клинико-лабораторная характеристика пациентов в точке рецидива

У всех пациентов на 4 неделе терапии РНК ВГС в крови не определялась. Рецидив зафиксирован от 4 до 12 недели после окончания терапии медиана-6 [4;12]. В точке рецидива уровень вирусной нагрузки оказался достоверно ниже, чем на старте ПВТ и составил от 2,4-6,7, медиана 5,2 [3,6;6,1] РНК ВГС \log_{10} МЕ/мл. Значимых различий в биохимической активности на старте ПВТ и при рецидиве не выявлено ($p>0,05$) (рисунок 17).

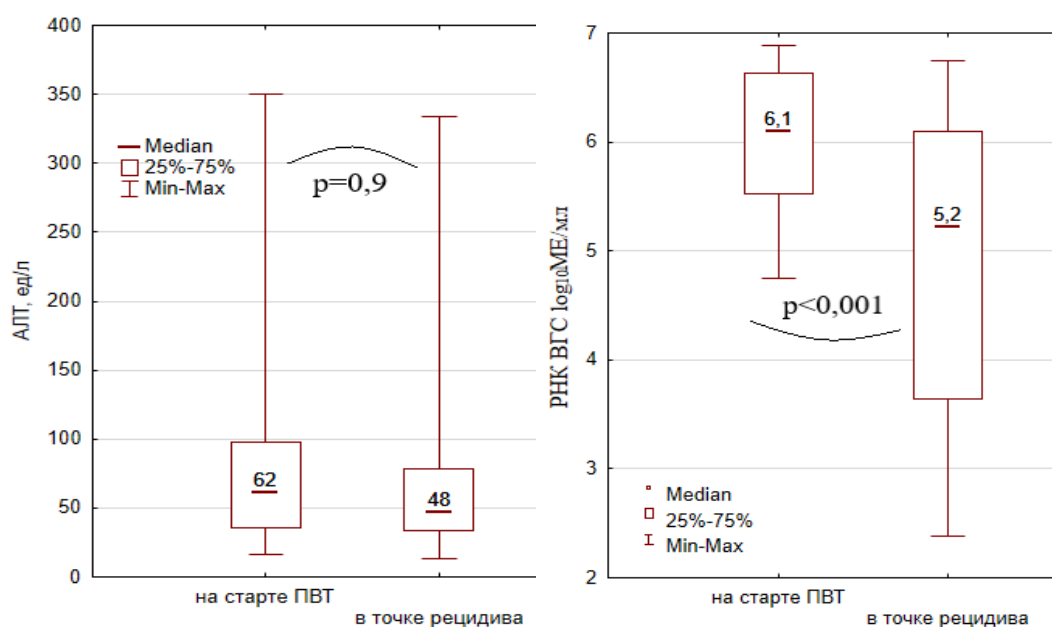


Рисунок 17- Цитолитическая активность (слева) и уровень вирусной нагрузки (справа) на старте терапии и в точке рецидива

4.2. Результаты анализа на мутации резистентности ВГС к препаратам ПППД

В лаборатории НККДЦ НИИ эпидемиологии г. Москвы и НИИ Пастера г. Санкт-Петербурга 15 пациентам выполнен анализ на наличие мутаций резистентности. Время от окончания терапии до анализа на RAS составило от 12 до 94 недель, медиана 35 [24;61]. Результаты исследования на мутации резистентности представлены в таблице 9. Из 15 пациентов RAS выявлены у 9. У большинства выявлены мутации к ингибиторам NS5A. У шести пациентов RAS не выявлены, но нужно отметить, что у всех этих пациентов анализ выполнен более чем через год после окончания терапии, что могло повлиять на результат.

Таблица 9 – Результаты обследования пациентов с рецидивом на наличие мутаций резистентности

№	Фиброз	Схема /курс лечения, нед	Гнт	Препараты, для которых выявленная RAS значима	Класс препаратов: RAS	
1	F3	СОФ+ДАК /12	3a	ДАК, ВЕЛ	NS5A	27
2	F0	СОФ+ДАК/12	3a	ДАК, ВЕЛ	NS5A	12
3	F4 класс А	СОФ+ДАК+РИБ /12	1b	ДАК, ЛЕД, ОМБ, ЭЛБ, ВЕЛ	NS5A	36
4	F4 класс А	ДАК+АСУН/24	1b	ДАК, ЛЕД, ОМБ, ЭЛБ	NS5A	24
5	F4 класс А	ПРОД+РИБ /12	1a	ДАК, ЛЕД, ОМБ, ЭЛБ	NS5B NS5A NS3	23
6	F2	ДАК+НАРЛ +РИТ/12	1b	НАРЛ, ДАК, ЛЕД, ЭЛБ	NS5A NS3	35
7	F2	ДАК+НАРЛ +РИТ/12	1b	НАРЛ, ДАК, ЛЕД, ОМБ, ЭЛБ	NS5A NS3	24
8	F4 класс В	СОФ+ВЕЛ+РИ/ 24	3a	ВЕЛ, ДАК	NS5A	28
9	F1	ПРОД /8	1b		NS5B	25
10	F4 класс А	СОФ+ВЕЛ/24	3a		не выявлено	94
11	F4 класс В	СОФ+ДАК+РИБ /12	3a		не выявлено	52
12	F0	ПРОД /8	1b		не выявлено	61
13	F0	ПРОД /8	1b		не выявлено	50
14	F2	СОФ+ДАК/12	3a		не выявлено	94
15	F4, класс А	СОФ+ВЕЛ+РИБ / 12	3a		не выявлено	80

4.3. Результаты долгосрочного наблюдения за пациентами, развивших рецидив

После рецидива наблюдение за пациентами продолжалось от 27 до 115 недель, медиана 70[48;100] недель. У всех пациентов выявлен синдром цитолиза в конечной точке наблюдения. В целом, значимого повышения плотности печени не наблюдалось ($p=0,4$) (рисунок 18).

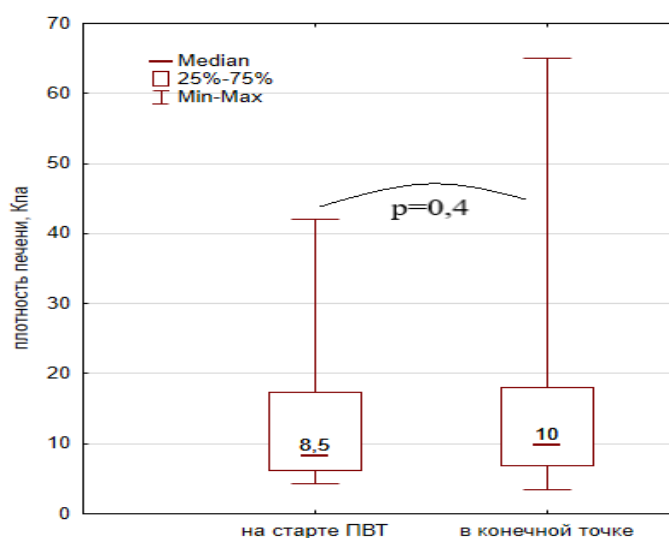


Рисунок 18 - Динамика плотности печени у пациентов, развивших рецидив на старте ПВТ и в конечной точке наблюдения

В 22% ($n=5$) случаев наблюдалось увеличение степени фиброза. У одного пациента на фоне злоупотребления алкоголем за три года наблюдения фиброз прогрессировал с F0 до F3. У 13% ($n=3$) - зафиксирован регресс фиброза. У одного пациента с циррозом класса А наблюдалась декомпенсация.

Только половина пациентов ($n=12$) были перелечены на 62 [47;100] неделе наблюдения схемой глекапревир/пибрентасвир+софосбувир 12-16 недель и достигли УВО. Один пациент погиб спустя 6 месяцев после перелечивания от ОНМК, у одного пациента развилась декомпенсация с тромбозом воротной вены и увеличением баллов по Чайлд-Пью уже после достижения УВО.

4.4. Клинические случаи неудачной терапии хронического вирусного гепатита С

4.4.1. Клинический случай №1

Пациентка N 56 лет, жительница Санкт-Петербурга, социально адаптированная с высшим образованием. Наблюдалась в КИБ им С.П. Боткина с октября 2013 г. по настоящее время. Имеет коморбидную патологию в виде сахарного диабета 2 типа, компенсированного диетой. Из эпидемиологического анамнеза известно об оперативном вмешательстве в 15 лет по поводу паховой грыжи, в 18 лет - по поводу парапроктита, регулярном посещении стоматолога. Из гинекологического анамнеза известно о двух беременностях и двух родах. Из анамнеза заболевания выяснено, что с 2012 г. пациентку стали беспокоить экзематозные высыпания на коже кистей и стоп, по поводу чего обратилась к дерматологу, прошла обследование, в ходе которого выявлены антитела к ВГС (НСVAb). В дневной стационар с подтверждённым диагнозом ХГС впервые обратилась в октябре 2013г. Проведено углублённое обследование. В биохимическом анализе крови определялась минимальная цитолитическая активность (АЛТ=60 ед/л), синдром холестаза не наблюдался (билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП в пределах нормы), признаков явной печёночной недостаточности не определялось (ПТИ=86%, общий белок=78г/л, альбумины-57%, глобулины-22%). При эластометрии определена плотность печени, равная 16 кПа, что соответствовало циррозу печени. При УЗИ органов брюшной полости определялась гепатомегалия, диффузная перестройка печени, диаметр воротной вены составил 12 мм. При ФГДС выявлены портальная эрозивная гастропатия и ВРВП I степени. Сформулирован диагноз: основной - хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, цирротическая стадия класс А по Чайлд-Пью; осложнения: портальная гипертензия, ВРВП Iст; сопутствующие заболевания: сахарный диабет 2 типа, компенсированный диетой, экзема, хронический панкреатит вне обострения. С декабря 2013 г. получала ПЕГ-ИНФа+РИБ. Быстрого

вирусологического ответа на четвёртой неделе терапии достигнуто не было. При контроле эффективности на 12 неделе зафиксирован частичный вирусологический ответ и тогда же наблюдались нежелательные явления терапии в виде снижения гематологических показателей: анемия, нейтропения, по поводу чего снижена дозировка рибавирина. На 20-24 недели развился микоз кистей и стоп, наблюдалось усиление клинических проявлений экземы.

К 24 недели (июнь 2014 г.) не достигнут вирусологический ответ и принято решение прекратить терапию. Далее в течение полутора лет до декабря 2015 г. пациентка терапию не получала. Репликативная активность после года наблюдения после первого курса терапии составила 6 млн. МЕ/мл и наблюдалась низкая биохимическая активность с повышением АЛТ до 100 ед/л.

С декабря 2015 г. проводилось повторное лечение с использованием ПППД (ДАК+АСУН). На четвёртой неделе терапии был достигнут биохимический ответ, вирусологический ответ зафиксирован на 6 неделе. По окончании терапии РНК вируса в крови не обнаружена с чувствительностью тест системы 10 МЕ/мл. На четвёртой неделе наблюдения после ПВТ при контроле эффективности терапии в крови была обнаружена РНК вируса и зафиксирован рецидив. Встал вопрос о необходимости исследования на мутации резистентности для выбора схемы перелечивания. В рекомендациях европейской ассоциации по изучению печени указывалось на недостаточность данных в пользу проведения тестирования на наличие RAS при выборе курса повторного лечения. В рекомендациях акцентировалось внимание на оптимизацию повторного курса в зависимости от предыдущей схемы лечения, генотипа ВГС и стадии фиброза. Решение оставалось за лечащим врачом. На момент принятия решения по выбору третьей схемы терапии проанализированы опубликованные результаты исследований, согласно которым единственным отрицательным прогностическим признаком для достижения УВО при схеме ДАК+АСУН было наличие исходных мутаций резистентности NS5A ВГС, а именно замены в позициях L-31 и Y – 93. Кроме того, были публикации, подтверждающие возможность длительной персистенции вирусов, устойчивых к ингибиторам NS5A.

Из возможных безинтерфероновых схем терапии на тот момент в России были доступны: ПРОД, ДАК+АСУН, ДАК+СОФ, СОФ+СИМ.

Более оптимальной в отношении барьера резистентности и эффективности была бы комбинация ПРОД, но на тот момент возможности определения RAS и использования ПРОД в условиях ДС не было.

Пациентка была мотивирована и настаивала на лечении, руководствуясь последней стадией заболевания. По льготной программе на тот момент доступна была только схема ДАК+СОФ. С декабря 2016 г. пациентка стала получать третью схему терапии ДАК+СОФ+РИБ курсом 12 недель. На четвёртой недели терапии достигнут вирусологический и биохимический ответ. В конце терапии РНК не определялась. На четвёртой неделе наблюдения после ПВТ в крови выявлена РНК, зафиксирован рецидив.

С 2017 г. до 2019г. пациентка не получала этиотропной терапии, наблюдается низкая цитолитическая активность. В начале 2019 г. появилась возможность выполнить исследование на наличие мутаций резистентности к ПППД. Выявлены значимые замены, определяющие резистентность к ДАК (L31M и Y93H). Согласно рекомендациям европейского общества по изучению печени возможная схема перелечивания такого трудного пациента с предикторами плохого ответа, а именно прогрессирующее заболевание печени, несколько курсов на основе ПППД, возможные схемы терапии — это новые ингибиторы NS5A NS3A (пибрентасвир+глекапревир) + софосбувиром. Пациентка N с декабря 2019 г. получала именно такую схему 16 недель и достигла УВО.

Анализирую всю историю терапии, можно сказать, что исследование на мутации резистентности перед третьей схемой был оправдан. При наличии информации о RAS выбор схемы СОФ+ДАК был бы не правомочен, адекватнее было дождаться схем терапии с более высоким барьером резистентности. Вопрос остаётся были ли мутации первоначально или появились в процессе первой безинтерфероновой терапии. На рисунке 19 представлена динамика цитолитической активности и плотности печени у пациентки N на фоне терапии и в период наблюдения. Видно, что эпизоды подавления репликативной и

цитолитической активности вируса, возможно, предотвратили прогрессирование фиброза и декомпенсацию, что позволило дождаться появления высокоэффективной схемы.

К моменту начала последнего курса лечения плотность печени соответствовала F3 по METAVIR, ВРВП на ФГДС не определялись, что говорит о регрессе цирроза. В последней точке наблюдения (год после окончания ПВТ) цитолитическая активность не определяется, анализ на скрытую HCV-инфекцию отрицательный, по данным эластометрии плотность печени 10,2 Кпа, что соответствует F3, уровень АФП в норме.

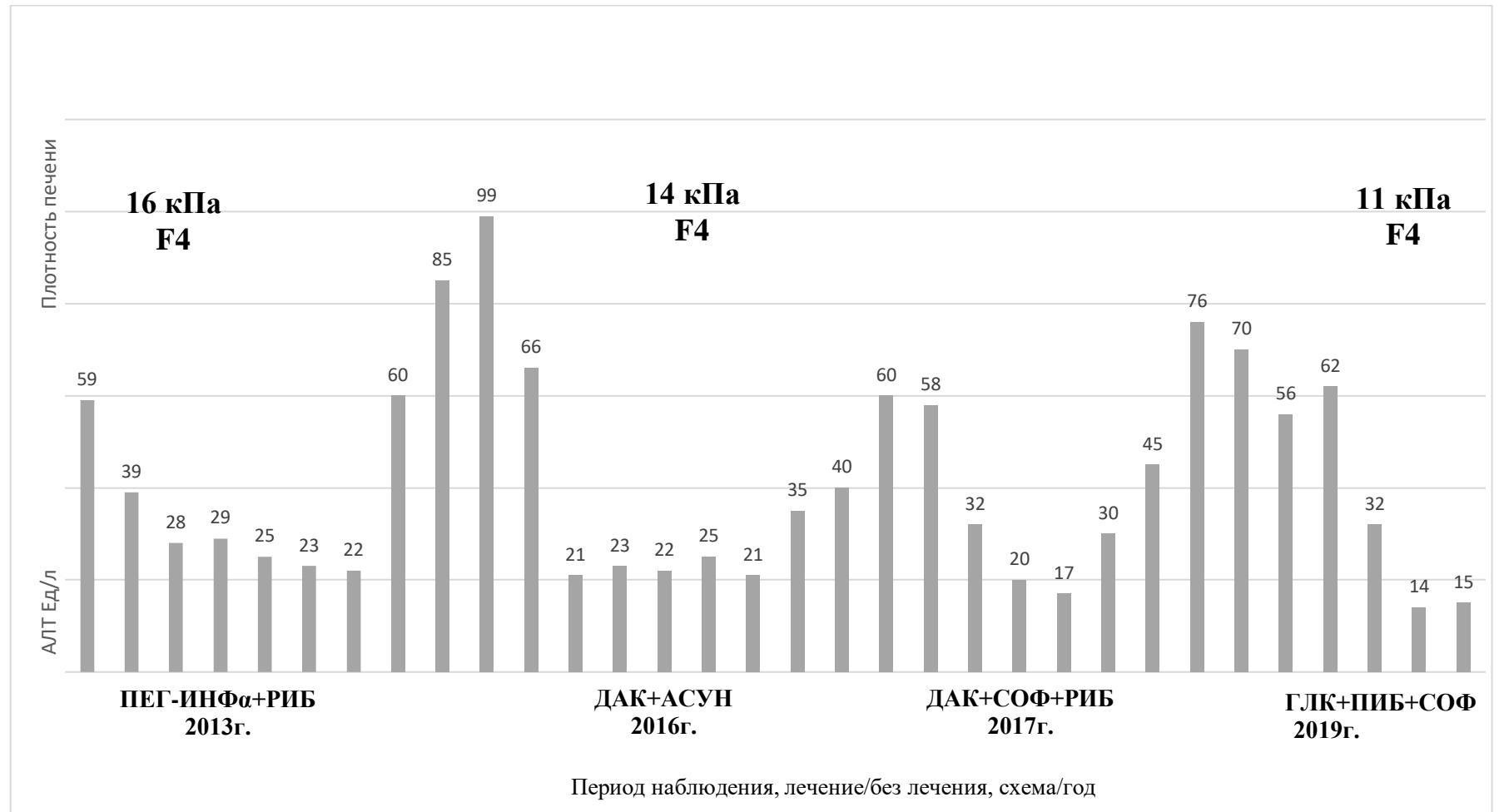


Рисунок 19 - Динамика цитолитической активности и плотности печени у пациентки N на фоне терапии и в период наблюдения

4.4.1. Клинический случай №2

Пациент N 49 лет, житель Санкт-Петербурга, социально адаптирован, индивидуальный предприниматель. Наблюдается в КИБ им С.П. Боткина с июня 2018 г. по настоящее время. При уточнении эпидемиологического анамнеза пациент отрицал оперативные вмешательства и процедуры гемотрансфузий, контакты с инфицированными вирусами парентеральных гепатитов, указывал на регулярное посещение стоматолога. Из анамнеза заболевания выяснено, что в 2017 г. случайно выявлены антитела к ВГС при диспансерном обследовании. В дневной стационар с подтверждённым диагнозом ХГС впервые обратилась в июне 2018г. Проведено углублённое обследование. В биохимическом анализе крови определялась умеренная цитолитическая активность (АЛТ=175 ед/л), синдрома холестаза не наблюдалось (билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП в пределах нормы), признаков печёночной недостаточности не определялось (ПТИ=100%, общий белок=78г/л, альбумины-58%, глобулины-19%). По эластометрии плотность печени составила 5 кПа, что соответствовало отсутствию фиброза. Вирусная нагрузка составила $6,95 \cdot 10^6$ МЕ/мл, определён 3а генотип вируса. При УЗИ органов брюшной полости определялась умеренная гепатомегалия, диаметр воротной вены составил 11 мм. При ФГДС выявлены признаки катарального гастрита. Сформулирован диагноз: основной - хронический вирусный гепатит С, 3а генотип, F0 по шкале METAVIR; сопутствующие заболевания: Хронический вирусный гепатит В (HBsAg отр., HBcorAb полож.). Другой коморбидной патологии выявлено не было. С июля 2018 г. пациенту назначена ПВТ по городской программе с использованием схемы СОФ+ДАК на 12 недель. Вирусологический ответ был достигнут на шестой неделе терапии. На четвёртой неделе наблюдения после ПВТ зафиксирован рецидив с высокой репликативной активностью (ВН= $1,3 \cdot 10^7$ МЕ/мл) и отсутствием цитолитической активности (АЛТ=35 Ед/л). В декабре 2018 г., через 2,5 месяцев после окончания терапии выполнено исследование на RAS и выявлен генотип резистентности NS5A: Y93H. Пациент поставлен на очередь перелечивания схемой ГЛК+ПИБ+СОФ 16 недель. В августе

2019 г. при обследовании на старте терапии у пациента определена плотность печени 10,5 кПа, что соответствовало F3 по METAVIR. Наблюдалась низкая цитолитическая активность (АЛТ=78 ед/л), синдрома холестаза, признаков печёночной недостаточности не определялось. С пациентом проведена беседа для выявления факторов риска быстрого прогрессирования фиброза и выяснено, что пациент злоупотребляет алкоголем. Кроме того, пациент признался, что с июля 2017г. самостоятельно без врачебного контроля принимал индийский препарат дежнериков СОФ+ДАК в течение 12 недель, заказанный через интернет. Со слов, в августе 2017г. вирус в крови не определялся, а в декабре 2017 г. ПЦР оказалась положительной. Пациент не посчитал нужным рассказать об опыте терапии незарегистрированными в РФ препаратами, потому что опасался отказа в обследовании и льготном лечении оригинальным препаратом. Таким образом, повторная схема СОФ+ДАК заведомо была выбрана неправильно, но лечащий врач не знал об опыте терапии. С августа 2019 г. пациент в течение 16 недель получал схему ГЛК+ПИБ+СОФ и достиг УВО. При обследовании через год после окончания успешной терапии в биохимическом анализе крови отклонений не наблюдалось, плотность печени составила 8,2 кПа, что соответствует F2 по METAVIR, на УЗИ определялась умеренная гепатомегалия и диффузные изменения печени.

В Российской Федерации (РФ) безинтерфероновые схемы были зарегистрированы в 2014 году. Тогда оптимистичные прогнозы специалистов о скором появлении стандартной схемы для всех пациентов вне зависимости от фиброза, генотипа, коморбидного статуса позволили думать, что единственной проблемой при проведении курса этиотропной терапии может стать приверженность пациента к лечению, но спустя 6 лет, доступность ПВТ для больных ХГС в РФ остается недостаточной. Специалисты, занимающиеся лечением гепатита С в настоящее время находятся в условиях, когда нужно анализировать огромное количество факторов медицинских и немедицинских, чтобы принять правильное решение. Необходимо учитывать аспекты личностного,

клинического и социального положения больного, работать в условиях, зачастую не позволяющих проводить дорогостоящие анализа на наличие RAS.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия ХГС значительно эволюционировала от применения препаратов ИНФа до ПППД. Современные подходы к лечению сделали возможным идею элиминации ХГС как глобальной проблемы здравоохранения. В 2016 г. одобрена программа ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов [186].

Итоги первого этапа программы (2016-2021 гг.) показали результаты в виде увеличения охвата терапией и снижения смертности от причин, связанных с ХГС, но большинство стран не смогли достичь заявленных целей, и ХГС по-прежнему остаётся проблемой для мирового здравоохранения [44,187]. В 2019 г. у 1,5 миллиона человек впервые выявлен ХГС и 290 тыс. человек умерло от причин, связанных с ХГС. В мире ВГС инфицировано около 70-80 млн. человек и только около 20% выявлено (15,2 млн) [187].

В России за последние шесть лет сформировался тренд к снижению заболеваемости ХГС [3,4,25], бюджет на терапию ХГС вырос более чем в 4 раза по сравнению с 2014 г. и 64% всех схем лечения являются пангенотипными, однако, охват терапией составляет только около 1% от нуждающихся [30]. Кумулятивное число пациентов с ХГС увеличивается, достигнув в 2020 г. – 621468, что на 72750 (11,4%) больше, чем в 2015г. (562 622 случаев). Целью терапии ХГС является достижение УВО, который доказано ассоциируется со снижением риска развития печёночной недостаточности и улучшением выживаемости по сравнению с нелечеными больными и больными с неудачей лечения, независимо от схемы ПВТ [48,52,59,119,135,168,175,180]. Несмотря на значимый совокупный эффект от современных подходов к лечению ХГС, сохраняются остаточные риски прогрессирования фиброза печени, декомпенсации цирроза и развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) даже после достижения УВО [6, 16, 99, 116, 128, 130, 135, 156, 165, 176, 193]. Стратификация таких рисков и разработка критериев выздоровления от HCV-инфекции помогут оптимизировать наблюдение за пациентами после ПВТ [6,130].

Программы длительного наблюдения за пациентами с выраженным фиброзом и ЦП после успешной терапии связаны с большими экономическими затратами и нагрузкой на специалистов здравоохранения. В этой связи привлекательным становится использование простых расчетных показателей. Такие индексы как FIB4, APRI и MELD можно применять для оценки фиброза печени после терапии, а также в качестве предикторов отрицательной динамики заболевания печени после УВО [35, 37, 110, 149].

В контексте возможности снятия диагноза у пациентов, достигших УВО и их безопасности в эпидемиологическом отношении как источников инфекции актуальным становится вопрос о встречаемости скрытой HCV-инфекции [100].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность современной терапии, практикующим врачам приходится сталкиваться с проблемой оптимального выбора схемы ПВТ, учитывая экономические аспекты, коморбидные состояния и возможность развития мутаций резистентности вируса к ПППД [2, 10, 91, 141, 161]. В реальной клинической практики формируется образ «сложного пациента», требующего индивидуального подхода к выбору схемы терапии, её длительности и тактики наблюдения после лечения.

С целью обоснования стратификации рисков неблагоприятных исходов ХГС, таких как декомпенсация функции печени и развитие ГЦК, у пациентов, успешно пролеченных и достигших УВО, а также выявления возможных причины неудачи терапии проанализированы исходы ХГС у пациентов, получивших этиотропную терапию на разных стадиях заболевания, достигших УВО и развивших рецидив после ПВТ.

Исследование проведено в период с 2019 по 2022 гг. в ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В исследование было включено 206 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 62,5]), которые специалистами первичного звена в соответствии с маршрутизацией пациентов с ХГС были направлены на

обследование и лечение в дневной стационар СПб ГБУЗ «КИБ им. Боткина» в 2017-2021 гг.

В рамках дневного стационара всем пациентам выполнялось обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни пациента, эпидемиологического анамнеза, физикальный осмотр по системам и органам, проведение клинического, биохимического анализа крови, определение в периферической крови маркеров вирусных гепатитов, молекулярно-биологическое исследование ВГС с определением генотипа, содержания РНК ВГС, инструментальное обследование (УЗИ щитовидной железы, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, транзитная ультрозвуковая эластометрия печени, ФГДС).

Для осуществления основных задач исследования сформированы 2 группы пациентов.

Для оценки исходов ХГС после успешной ПВТ выделена когорта из 183 пациентов (87 мужчин и 96 женщин) в возрасте от 18 до 86 лет (Медиана 55 [25й перцентиль- 43; 75й- 65]), которые после этиотропной терапии достигли УВО, который был определён, как отсутствие РНК ВГС в сыворотке крови через 24 недели после окончания терапии. После терапии пациенты со средней периодичностью в 6-12 месяцев направлялись врачами-инфекционистами поликлиник для прохождения обследования в ДС. Медиана времени от окончания лечения до последнего визита в ДС составила 100 [25й перцентиль- 56; 75й- 130] недель. В последней точке наблюдения 109 пациентам из первой группы (n=183) было выполнено тестирование на скрытую HCV-инфекцию методом ПЦР с предварительной подготовкой клинического материала. Тотальную РНК выделяли из: а) плазмы крови после концентрирования вируса ультрацентрифугированием в течение 1 часа при 24000g, +40С; б) лейкоцитарной фракции крови; в) мононуклеарных лейкоцитов периферической крови, выделенных в градиенте плотности посредством центрифугирования на FicollPaque. Клинико-лабораторные показатели пациентов сравнивались на старте терапии, в точке УВО и в конечной точке наблюдения. Для оценки степени влияния УВО на течение хронического

гепатита в зависимости от стадии фиброза печени пациенты из первой группы разделены на 2 подгруппы, 52 пациента с ЦП (F4) и с F0-F3- 131. В точках наблюдения всем пациентам рассчитаны индексы FIB4, APRI, а пациентам с циррозом печени индекс MELD. Всем пациентам на старте терапии определён индекс коморбидности Чарлсона без учёта патологии печени.

Для характеристики рецидива ХГС после терапии ПППД сформирована группа из 23 пациентов 9 женщин и 14 мужчин от 36 до 55 лет (Медиана 56 [25й перцентиль- 48; 75й- 69]), которые развили рецидив после ПВТ с использованием ПППД. У 15 из них выполнено тестирование на мутации резистентности к ПППД.

Тестирование на мутации резистентности к ПППД проводилось на базе лаборатории НККДЦ НИИ эпидемиологии г. Москвы и НИИ Пастера г. Санкт-Петербурга. Для каждого генотипа вируса были использованы специфические праймеры для получения нуклеотидных последовательностей трех целевых регионов NS3, NS5a, NS5b. Фрагменты регионов NS3, NS5A, NS5B оценивали на наличие нуклеотидных замен, приводящих к мутациям лекарственной устойчивости.

Для выявления факторов риска со стороны пациента проведена сравнительная характеристика 23 пациентов с рецидивом и 142 пациентов из первой группы, достигших УВО после лечения сопоставимыми схемами терапии.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и Statistica (version 64). Данные распределены ненормально, поэтому использовались непараметрические методы статистики. Количественные переменные представлены в виде максимального и минимального значения (мин-макс), медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й; 75-й перцентили], качественные признаки – в виде абсолютного значения и процента. Сравнительный анализ двух независимых групп проводился при помощи U-критерия Манна–Уитни для количественных переменных, критерия Фишера и χ^2 – для качественных переменных. Изучение динамики показателей проведено с помощью критерия Вилкоксона. Для количественной оценки связи между исходами и факторами риска рассчитаны отношения шансов (ОШ). Для

определения степени корреляции клинических и лабораторных показателей использовался двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для проверки прогностической точности разработанной оценочной шкалы прогнозирования неблагоприятных исходов ХГС после терапии и для определения пороговых значений FIB4 и APRI, соответствующих F3-F4 по METAVIR использовался ROC-анализ. Адекватность выбранных значений оценивалась по площади под ROC-кривой. Пороговое значение индексов и сумма баллов по шкале определялись по значению, соответствующему максимуму суммы чувствительности и специфичности. Для всех тестов вероятность (p) считалась незначимой, если $\geq 0,05$, и значимой, если $<0,05$.

При анализе данных эпидемиологического анамнеза выявлена вероятность искусственного механизма заражения более чем у половины пациентов (гемотрансфузии в 80-90х гг – 16%, массивные оперативные вмешательства- 28%, донорство до 2000 г. -8%, внутривенное введение наркотиков – 9%, татуировки- 5%). Анализируя данные эпидемиологического анамнеза, время и обстоятельства установления диагноза выявлено, что у 70% пациентов длительность хронической HCV-инфекции составила более 10 лет.

У 47% (n=87) пациентов перед ПВТ плотность печени составила более 9,6 Кпа, что соответствует выраженному фиброзу и ЦП, ЦП определялся у 28% (n=52) пациентов. Все включенные в исследование проходили лечение и наблюдались амбулаторно, поэтому среди пациентов с циррозом у 90% определён класс А по классификации Чайлд-Пью (ЧП) (n=47) и только у 10% класс В (n=5), ЦП класса С не зарегистрировано. Индекс MELD у пациентов с ЦП на старте составил (5,2-20,8) 7,9[6,9;9,9]. Выраженный фиброз и цирроз были ассоциированы с давностью заболевания более 20 лет ($\chi^2=34$, $p<0,05$). Время от постановки диагноза до радикальной этиотропной терапии варьировало от 1 года до 30 лет, медиана 10 [25й перцентиль- 3; 75й- 16] лет. Безинтерфероновые схемы получали пациенты в 83% случаях с противопоказаниями к использованию интерферонов в виде сопутствующих заболеваний, возраста или неудачи предыдущего лечения

интерферонсодержащими схемами. У 17% пациентов с отсутствием противопоказаний применялись интерферонсодержащие схемы.

Анализ жалоб, клинических проявлений, лабораторного и инструментального обследования, а также обстоятельств выявления HCV-инфекции подтверждает факт низкой манифестации как острого, так и хронического гепатита С. У 93% пациентов диагноз установлен случайно при скрининговом серологическом исследовании на антитела к ВГС. Только у 4% диагностический поиск был вызван клиникой заболевания печени (кровотечение из ВРВП, асцит, носовые кровотечения, отёки нижних конечностей), в 2% (4 пациента) был зафиксирован острый вирусный гепатит и в последующем была подтверждена хроническая инфекция.

Проведена общая характеристика пролеченных пациентов и сравнительная характеристика лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от стадии заболевания (F0-F3/ЦП) перед ПВТ. Синдром цитолиза низкой и средней степени активности присутствовал у 72% пациентов, выраженная цитолитическая активность с повышением АЛТ и АСТ более 5 норм зафиксирована только в 9% случаев. Экскреторно-билиарный синдром присутствовал только у 16% пациентов. Только у 5% (n=10) пациентов с ЦП и тяжёлым фиброзом были выявлены проявления геморрагического синдрома в виде снижения ПТИ. У 1/3 пациентов в клиническом анализе крови наблюдалось количество тромбоцитов ниже референсных значений, в 76% это были пациенты с ЦП. Уровень АЛТ ($z=2$; $p=0,03$), АСТ ($z=5$; $p<0,001$), билирубина ($z=5,8$; $p<0,001$), ЩФ ($z=4,9$; $p<0,001$) были достоверно выше у пациентов с ЦП, а количество тромбоцитов ($z=-9$; $p<0,001$), ПТИ ($z=-7,3$; $p=0$), альбумина ($z=-9$; $p<0,001$) достоверно ниже. Уровень АФП был выше референсных значений до ПВТ у 6% (n=11) пациентов, причём у семерых определялся цирроз печени. Образований печени у пациентов с повышенным уровнем АФП до лечения не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о низкой лабораторной манифестации ХГС и большей выраженности клинико-лабораторных синдромов у пациентов с ЦП.

Пациенты с ЦП были также достоверно старше ($z=2,2$; $p=0,03$), у них чаще выявлялась избыточная масса тела ($\chi^2=12$; $p=0,0005$) и уровень сахара в крови был выше ($z=4,4$; $p<0,001$). Эти результаты могут свидетельствовать о взаимовлиянии ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и хронической HCV-инфекции.

Индексы FIB4 и APRI достоверно выше были у пациентов с ЦП ($z=8,8$; $p<0,005$ и $z=7,9$; $p<0,001$). Только у 53% пациентов с F3-F4 по данным эластометрии индекс FIB4 был выше порогового значения 3,25 и у 61% APRI $\geq 1,5$. При этом у 99% с F0-F2 FIB4 $<3,25$, а APRI $<1,5$ определялся в 96% случаев. Пороговые значения указаны в клинических рекомендациях и могут быть использованы для оценки степени фиброза наравне с эластометрией. Полученные данные говорят о большей специфичности указанных индексов в отношении прогнозирования отсутствия тяжёлого фиброза и ЦП. Что касается определения ЦП и F3 в рамках данного исследования сложно определить достоверно чувствительность и специфичность, так как нет данных биопсии печени, а на результаты эластометрии и на рассчитанные индексы влияет некро-воспалительная активности, которая отражается в трансаминазах и может повлиять на результаты. Есть авторы, указывающие на необходимость использования разных пороговых значений в зависимости от уровня АЛТ и АСТ. До лечения наблюдалась сильная корреляционная зависимость индексов FIB4 ($r=0,7$; $p<0,05$) и APRI ($r=0,66$; $p<0,05$) с плотностью печени.

Выявлено также, что возраст пациентов коррелировал с индексом FIB4 ($r=0,6$, $p>0,05$), плотность печени коррелировала с уровнем АСТ ($r=0,5$, $p>0,05$) и АФП ($r=0,5$, $p>0,05$), а уровень АФП коррелировал с FIB4 ($r=0,5$, $p>0,05$).

Индекс коморбидности Чарлсона составил в общем (0-10) 4 [2;5] и был достоверно выше у пациентов с ЦП ($z=7,4$; $p<0,00$). Факт коморбидности был определён у 92% пациентов, у 64%. Присутствовало два и более сопутствующих заболеваний. Рассчитанный индекс Чарлсона коррелировал с плотностью печени ($r=0,6$; $p<0,05$). Среди выявленной сопутствующей патологии преобладали болезни системы кровообращения (45%), болезни желчновыводящих путей и поджелудочной железы и кислотозависимые заболевания верхних отделов ЖКТ. У

27% (n=50) пациентов при углубленном обследовании был выявлен скрытый гепатит В (определены HBsAg суммарные при отсутствии HBsAg и HBsAb). Факт систематического употребления алкоголя присутствовал только у 2%(n=4) пациентов. Выраженный фиброз F3 и цирроз печени были ассоциированы с сахарным диабетом (СД) ($\chi^2=10$, $p<0,05$), ожирением ($\chi^2=8$, $p<0,05$), стеатозом печени ($\chi^2=6$, $p<0,05$). Связи степени фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($\chi^2=1$, $p=0,2$).

При оценке динамики лабораторных показателей в трёх точках (на старте ПВТ, в точке УВО и в конце наблюдения) выявлено, что все пациенты в точке УВО достигли биохимического ответа. У 9% (n=17) пациентов в конечной точке наблюдения сохранялись повышенные значения АЛТ и у 5,5% (n=10) – АСТ выше нормы. Практически у всех были возможные причины в виде коморбидных состояний (СД, стеатоз печени, ожирение) и реинфекции (у двух пациенток). В группе пациентов с повышенными значениями АЛТ по сравнению с группой с нормальным уровнем АЛТ в 3 раза чаще встречался ИМТ > 25 (ОШ $3,3 \pm 0,5$; 95% ДИ 1,2-9,2), в 4 раза чаще признаки стеатоза печени при УЗИ (ОШ $3,9 \pm 0,6$; 95% ДИ 1,2-13). Полученные данные указывают на роль НЖБП в поражение печени уже после эрадикации ВГС.

При сравнительной оценке степени фиброза до начала терапии и в конечной точке наблюдения по данным эластометрии выявлено, что снижение степени фиброза произошло в 35% (n=64) случаев, при этом доля пациентов с выраженным фиброзом и циррозом уменьшилась к концу наблюдения с 47% до 37%, а уменьшение плотности печени произошло у 77% пациентов. Положительная динамика наблюдалась чаще в группе пациентов без ЦП изначально ($\chi^2 = 19$, $p < 0,05$). У 21% (n=11) пациентов с циррозом класса А на старте терапии произошёл регресс цирроза. Значимых отличий в индексе MELD у пациентов с ЦП на старте терапии и в конце наблюдения не отмечено ($p=0,5$). У 10% (n=18) пациентов без цирроза на старте терапии зарегистрировано прогрессирование фиброза.

Проведена оценка динамики индексов FIB4 и APRI. Значимое снижение индексов ко времени УВО наблюдалось как в группе с циррозом печени ($z=5$;

$p < 0,001$ и $z = 6$; $p < 0,001$), так и в группе с F0-F3 ($z = 6$; $p < 0,001$ и $z = 9,6$; $p < 0,001$), значимого снижения индексов в конечной точке наблюдения по сравнению с точкой УВО не наблюдалось. Корреляционная связь между индексами FIB4, APRI и плотностью печени сохранялась и в конечной точке наблюдения. Учитывая, что у большинства пациентов после терапии уровни АЛТ и АСТ были в норме, что исключает влияние некро-воспалительной активности на показатель плотности печени и значения индексов, проведена попытка поиска более оптимальных пороговых значений индексов, определяющих F3-F4 у пациентов после успешной терапии. Для этого были построены зависимости чувствительности и специфичности алгоритма бинарной классификации от порогового значения индексов (ROC-кривые). Для FIB4 ROC анализ дал оптимальное значение индекса $FIB4 \geq 2,4$ для определения у пациента выраженного фиброза и цирроза печени, при этом чувствительность составляет 60%, а специфичность - 91%. ROC-анализ с использованием APRI дал оптимальное значение $APRI \geq 0,47$ с чувствительностью 60% и специфичностью - 92%.

Для выявления возможных факторов риска прогрессирования фиброза проведена сравнительная характеристика 18 пациентов с прогрессированием фиброза и 64 пациентов с регрессом степени фиброза. Пациенты с прогрессированием были старше, чаще имели избыточную массу тела и более высокие показатели индекса коморбидности. Связи прогрессирования фиброза и наличия скрытого гепатита В не выявлено ($\chi^2 = 0,06$, $p = 0,8$).

Значимые неблагоприятные исходы заболевания печени у пациентов, такие как развитие ГЦК, декомпенсация цирроза печени с развитием асцита, кровотечением из ВРВП, тромбозом воротной вены встречались только у пациентов с циррозом печени в 30% ($n = 17$). ГЦК после терапии подтверждена у 8% ($n = 4$) пациентов, хотя нельзя исключить, что ГЦК развилась ещё до ПВТ, но не была визуализирована. До лечения компьютерная томография не выполнялась.

В ходе поиска предикторов прогнозирования повышенного риска неблагоприятных исходов выявлено 3 фактора: плотность печени ≥ 30 Кпа, MELD ≥ 10 на старте терапии и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО. По нижней границе 95%

доверительного интервала отношения шансов (ОШ) каждому фактору присвоены баллы и получена прогностическая шкала: MELD \geq 10 на старте ПВТ-2 балла; плотность печени \geq 30 Кпа на старте ПВТ - 1 балл и FIB-4 \geq 3,25 в точке УВО -1 балл. Для проверки прогностической точности шкалы построена ROC кривая и определено значения в 2 балла как прогностически значимое. Чувствительность метода составила 64%, а специфичность – 80%. У 76% пациентов с неблагоприятными исходами сумма была два и выше. У 86% пациентов с отсутствием отрицательной динамики сумма баллов была менее двух.

Встречаемость скрытой HCV-инфекции составила 5,5% (n=6) на сроке наблюдения (50-174)146[100,170] недель после окончания ПВТ. Выборка из шести человек недостаточна для оценки влияния скрытой HCV-инфекцией на течение заболевания печени.

У всех пациентов с рецидивом на четвёртой неделе терапии РНК ВГС в крови не определялась. Рецидив зафиксирован от 4 до 12 недели после окончания терапии, медиана-6 [4;12]. Значимых различий в биохимической активности на старте ПВТ и при рецидиве не выявлено (p>0,05).

Из 15 пациентов с рецидивом, обследованных на наличие мутаций резистентности, RAS выявлены в 60% (n=9) случаях. Чаще всего встречались RAS к ингибиторам NS5A.

Представленные клинические случаи демонстрируют, что в эпоху высокоэффективной терапии, специалисты, занимающиеся лечением гепатита С всё ещё находятся в условиях, когда нужно анализировать огромное количество факторов медицинских и немедицинских, чтобы принять правильное решение по выбору оптимальной схемы. Необходимо учитывать аспекты личностного, клинического и социального положения больного, работать в условиях, зачастую не позволяющих проводить дорогостоящие анализа на наличие RAS.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты, получающие противовирусную терапию в современных условиях характеризуются длительным сроком инфицирования (70% – более 10 лет) и высокой распространённостью коморбидности (92%). Прогностическая оценка 10 летней выживаемости на основании индекса Чарлсона без учёта патологии печени у половины пациентов до лечения оценивалась в 50%. Примерно у 50% определяется выраженный фиброз или цирроз печени, ассоциированный со сроком заболевания более 20 лет. Время от постановки диагноза до радикальной терапии у большей части пациентов (75%) составило более трёх лет.
2. После эрадикации вируса регресс фиброза наблюдался у 35% пациентов чаще у лиц более молодого возраста, с отсутствием избыточной массы тела, стеатоза и низкой степенью фиброза на старте ПВТ. Регресс цирроза наблюдался в 21% случаев. Прогрессирование ХГС до цирроза печени наблюдалось в 20% только у пациентов с выраженным фиброзом.
3. Определены оптимальные значения FIB4 и APRI, которые могли бы определять выраженный фиброз и цирроз печени у пациентов после успешной терапии при нормальных значениях АЛТ и АСТ. Для FIB4 оптимальное значение $\geq 2,4$ с чувствительностью 60% и специфичностью 91%. Для APRI $\geq 0,47$ с чувствительностью 60% и специфичностью - 92%.
4. В 30% случаев у пациентов с циррозом после достижения УВО наблюдалась отрицательная динамика в виде декомпенсации цирроза и развития ГЦК. Разработана шкала, предсказывающая больший риск неблагоприятных исходов ХГС, основанная на трёх факторах с присвоением баллов каждому фактору (MELD ≥ 10 на старте ПВТ-2 балла, плотность печени ≥ 30 Кпа на старте ПВТ- 1 балл и FIB-4 $\geq 3,25$ в точке УВО-1 балл). При сумме баллов 2 и более риск увеличивается.
5. Достижение УВО не исключает сохранение ВГС мононуклеарных лейкоцитов периферической крови. Частота скрытой HCV-инфекции составила 5,5%, её влияние на течение заболевания печени после достижения УВО не определено.

6. У пациентов с развитием рецидива после применения препаратов ПППД чаще по сравнению с достигшими УВО встречался избыточный вес и СД 2 типа. Мутации, ассоциированные с резистентностью к ПППД выявлены у 60% обследованных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с компенсированным и субкомпенсированным циррозом печени в точке УВО по предложенной шкале возможно определить повышенный риск отрицательной динамики в виде декомпенсации и развития ГЦК. Для пациентов с суммой баллов 2 и более следует чаще мониторировать уровень АФП, показатели функции печени и состояние ВРВ желудка и пищевода с проведением ФГДС.
2. У пациентов после терапии с нормальным значением АЛТ и АСТ может применяться индекс FIB4 с пороговым значением $\geq 2,4$ и APRI со значением $\geq 0,47$ для определения выраженного фиброза и ЦП.
3. Для пациентов с предикторами неэффективности терапии (избыточная масса тела, СД 2 типа), высокого риска неблагоприятных исходов ХГС, низкой прогнозируемой выживаемостью в связи с коморбидным фоном следует выбирать новейшие пангенотипные препараты с высоким барьером резистентности, а у пациентов с отсутствием неблагоприятных предикторов и низкой степенью фиброза можно применять более дешёвые генотип специфические схемы и препараты с более низким барьером резистентности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты данного исследования указывают на возможность отрицательной динамики заболевания печени даже после успешной этиотропной терапии с достижением УВО, что требует наблюдения за пациентами после лечения. Разработанная шкала и определённые пороговые значения индексов FIB4 и APRI позволят оптимизировать и упростить диспансерное наблюдение за пациентами с выраженным фиброзом и циррозом печени после терапии с акцентом на группы риска. В перспективе требуется уточнить специфичность и чувствительность шкалы и пороговых значений индексов FIB4 и APRI на больших выборках пациентов.

Представляет интерес возможность более широкого исследования встречаемости скрытой HCV-инфекции у пациентов, достигших УВО. Учитывая, увеличение охвата терапией и соответственно количества пациентов, достигших УВО, важно установить истинную распространенность скрытой HCV-инфекции и определить её возможные клинические последствия. Это позволит ответить на вопрос о необходимости внедрения широкомасштабного скрининга и о терапевтической тактике скрытой HCV-инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беляков Н.А. Персонализированный подход к лечению пациента с ВИЧ-инфекцией / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова, Н.В. Сизова, А.В. Самарина, Е.В. Ястребова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2020. - № 3. - С. 7–34.
2. Валутите Д.Э. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия / Д.Э. Валутите, А.В. Семенов, Ю.В. Останкова, К.В. Козлов, А.Г. Борисов, В.Д. Назаров, А.А. Тотолян // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2021. - Т. 98, № 1. - С. 18-27.
3. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Выпуск 10 / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН «НИИЭМ» имени Пастера, 2016. 152 с.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. Выпуск 11 / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. СПб.: ФБУН НИИЭМ. имени Пастера, 2018. 112 с.
5. Готье С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С.В. Готье, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т.22. - №3. – С.8-34.
6. Жданов К.В. Элиминация HCV- инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, С.М. Захаренко и др. // Журнал Инфектологии. – 2018. – Т.10, №4. – С. 6-13.
7. Ивашкин В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев и

- др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т.25, №6. – С. 31-41
8. Ивашкин В.Т. Хронический вирусный гепатит С. Клинические рекомендации / Н.Д. Ющук, П.О. Богомолов, Е.В. Волчкова, А.С. Дмитриев, М.С. Жаркова, К.В. Жданов, О.О. Знойко, Е.А. Климова, К.В. Козлов, И.Э. Кравченко, М.В. Маевская, Е.Ю. Малинникова, Н.А. Мамонова, Р.В. Масленников, М.И. Михайлов, К.Е. Новак, И.Г. Никитин, В.Е. Сюткин, И.Н. Тихонов [и др.] // Москва, 2021.
 9. Ивашкин, В.Т. Фиброз печени / В. Т. Ивашкин, Ч. С. Павлов. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
 10. Кичатова В.С. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С / В.С. Кичатова, К.К. Кюрегян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8, № 2. - С. 64–71.
 11. Кравченко И.Э. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации / И.Э. Кравченко, Р.Р. Гинятуллин, Е.П. Амон, Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8, № 4. - С. 48–57.
 12. Малеев В. В. Вопросы гепатологии: учебное пособие / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, М.С. Бохонов; под ред. В. В. Малеева. - Санкт-петербург: СпецЛит, 2016 – 367 с.
 13. Мамедов М.К. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С / М.К. Мамедов, М.И. Михайлов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т. 8. № 2. - С. 59-63.
 14. Михайлов М.И. Основные достижения в изучении вируса гепатита С и вызываемой им инфекции (материал для подготовки лекции) / М.И. Михайлов, М.К. Мамедов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10. - № 2. - С. 109-117.
 15. Морозов С.В. Применение эластографии для определения выраженности фиброза печени: результаты регистрационного исследования в России / С.В.

- Морозов, Ю.М. Труфанова, Т.В. Павлова, В.А. Исаков, Б.С. Каганов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. Т.2. – С. 40-48.
- 16.Набатчикова Е.А. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного наблюдения / Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина с соавт // Терапевтический архив. – 2020. Т.92, №2. С. 34–42.
- 17.Новак К.Е. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак, В.Е. Карев, Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // Российский медицинский журнал. - 2011. - № 2. - С. 8-11.
- 18.Павлов Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 65-78.
- 19.Пименов Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Карандашова, Н.Н. Цапкова, Е.В. Волчкова, В.П. Чуланов // Инфекционные болезни. - 2018. -Т.16, №3. - С. 37–45.
- 20.Рахманова А.Г. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени / А.Г. Рахманова, А. А. Яковлев, В. А. Кащенко, В. В. Шаройко // Санкт-Петербург.: СпецЛит, 2016. – 380 с.
- 21.Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология: руководство для врачей / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. – Москва: ГЭОТАР Медиа, 2012 — 640 с.
- 22.Чуланов В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов, Н.А. Мамонова, О.И. Сагалова, И.В. Шестакова, В.И. Покровский // Терапевтический архив. - 2015. - Т. 7, № 495. - С.5–10.
- 23.Щаницына С.Е. / Прогностические факторы неблагоприятных исходов хронического гепатита С / С.Е. Щаницына, Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, А.Л. Филатова, Н.А. Мухин // Клин. фармакол. тер. - 2018. -Т.27. -№1. -С. 27-34.

24. Эсауленко Е.В / Оценка эффективности затрат на противовирусную терапию хронического вирусного гепатита с (1 генотип) у пациентов с циррозом печени / Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, Р.А. Ганченко // Инфекционные болезни. - 2017. - Т. 15. - № 1. - С. 55-60.
25. Эсауленко Е.В. Гепатит С в России и Северо-западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / А.А. Дземова, Г.Ф. Трифонова, А.Д. Бушманова, К.Е. Новак и др. // ВИЧ инфекция и иммуносупрессии. – 2021. Т13, №1. – С. 40-51.
26. Ющук Н.Д. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. / Н.Д. Ющук, О.В. Зайратьянц, О.О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т. 7, № 4. - С. 8–14.
27. Ющук Н.Д. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н.Д. Ющук, О.И. Ивахненко, О.О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т. 9, № 4. - С. 60–71.
28. Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 304 с.
29. Яковлев А. Авиремическая низкоуровневая репликация RNA HCV в иммунных клетках крови РВМС/WBC (вторичная оккультная HCV-инфекция) как один из результатов первичной безинтерфероновой ДАА-терапии в реальной клинической практике у ПВТ-наивных пациентов с хронической вiremией RNA HCV (описание серии случаев) / А. Яковлев, Д. Сулима, В. Ларионов с соавт // Врач. – 2020. – Т.31, №2. - С.57–64.
30. «Коалиция по готовности к лечению». Результаты мониторинга закупок препаратов для лечения гепатита С в России в 2021 году. Санкт-Петербург, июль 2022 г. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://gepatit-abc.ru/wp-content/uploads/2022/08/analiz-zakupok-preparatov-dlya-lecheniya-gepatita-s-v-rossii-v-2021-godu-1.pdf> (дата обращения: 05.06.2022).

31. AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel // *J. Hepatology*. - 2020. - Vol. 71 - No. 2. - P. 686-721
32. Abd Alla, MDA. Hepatitis C virus RNA strands detection in peripheral blood mononuclear cells legitimizes virus eradication in negative serum PCR naïve and post-treatment patients / MDA. Abd Alla, MK. El Awady // *J Clin Transl Hepatol*. - 2017. Vol. 5, No. 1. - P. 1-8.
33. Abdelmoemen, G. Prevalence of occult hepatitis C virus among hemodialysis patients in Tanta university hospitals: a single-center study / G. Abdelmoemen, SA. Environ Khodeir, SA. Saif, A. Kobtan, S. Abd-Elsalam // *Environ. Sci. Pollut. Res Int*. - 2018. - Vol. 25, No. 6. - P. 5459-5464.
34. Abdel-Moneim, AS. Occult hepatitis C infections: time to change the defined groups / *Microbiol Immunol*. - 2019. - Vol. 63, No. 11. - P. 474-475.
35. Agbim, U. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers / U. Agbim, S K. Asrani // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. - 2019. - Vol. 13, No. 4. - P. 361-374.
36. Aggeletopoulou, I. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with direct-acting antivirals for hepatitis C / I. Aggeletopoulou, C. Konstantakis, S. Manolakopoulos, C. Triantos // *World J Gastroenterol*. - 2017. - Vol. 23, No. 24. - P. 4317-4323.
37. Alonso López, S. A Model Based on Noninvasive Markers Predicts Very Low Hepatocellular Carcinoma Risk After Viral Response in Hepatitis C Virus-Advanced Fibrosis / S. Alonso López, ML. Manzano, F. Gea, ML Gutiérrez et al. // *Hepatology*. - 2020. Vol. 72, No. 6. - P. 1924-1934.
38. Alqahtani, SA. Performance of noninvasive liver fibrosis tests in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease / SA. Alqahtani, P. Golabi, JM. Paik, B. Lam, AH. Moazez, HA. Elariny et al // *Obes Surg*. - 2021. - Vol. 31, No. 5. P. 2002-2010.
39. Bagaglio, S. Resistance mechanisms in hepatitis C virus: implications for direct-acting antiviral use / S. Bagaglio, C. Uberti-Foppa, G. Morsica // *Drugs*. - 2017. - Vol. 77. - No. 10. - P. 1043-1055.

40. Bamber, J. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology / J. Bamber, D. Cosgrove, C.F. Dietrich // *Ultraschall Med.* – 2013. – 169-184.
41. Bartolomé, J. Underestimation of occult hepatitis C virus infection in chronic haemodialysis and kidney transplant patients / J. Bartolomé, I. Castillo, JA. Quiroga, V. Carreño // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol.61, №5. – P. 1184–1185.
42. Benhammou, JN. Nonalcoholic fatty liver disease risk factors affect liver-related outcomes after direct acting antiviral treatment for hepatitis C / JN. Benhammou, AM. Moon, JR. Pisegna, F. Su, P. Vutien, CA. Moylan, GN. Ioannou // *Dig Dis Sci.* – 2020. – Vol. 66, №7. – P. 2394-2406.
43. Bernardin, F. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia / F. Bernardin, L. Tobler, I. Walsh, JD. Williams, M. Busch, E. Delwart // *Hepatology.* – 2008. – Vol.47, №5. – P.1446–1452.
44. Blach, S. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts / S. Blach, L.A. Kondili, A. Aghemo, Z et al. // *J. Hepatology.* – 2021. - Vol.74, №1. – P. 31-36.
45. Boccato, S. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C / S. Boccato, R. Pistis, F. Noventa, et al. // *J Viral Hepat.* – 2006. – Vol.13, №5. – P. 297–302.
46. Bonkovsky, H. L. Iron as a co-morbid factor in nonhemochromatotic liver disease / H.L. Bonkovsky, R.W. Lambrecht, Y. Shan // *Alcohol.* – 2003. – Vol.30, №2. – P. 137–144.
47. Bugianesi, E. The interaction of metabolic factors with HCV infection: does it matter? / E. Bugianesi, F. Salamone, F. Negro // *J Hepatol.* – 2012. – Vol.56, №1. – P. 56-65.
48. Butt, AA. Natural history of hepatitis C virus infection in a large national seroconversion cohort in the direct-acting antiviral agent era: Results from ERCHIVES / AA. Butt, Y. Peng, ERCHIVES study team // *J Viral Hepat.* – 2021. – Vol.28, №6. – P.916-924.
49. Cacoub, P. Considering hepatitis C virus infection as a systemic disease / P. Cacoub, Cl. Comarmond // *Semin Dial.* – 2019. – Vol.32, №2. – P. 99–107.

50. Calvaruso V. Incidence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-associated cirrhosis treated with direct acting antiviral agents / V. Calvaruso, G. Cabibbo, I. Cacciola, S. Petta, S. Madonia, A. Bellia A et al. // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155, №2. – P.411-421.
51. Campana, L. Regression of liver fibrosis / L. Campana, JP. Iredale // *Semin Liver Dis*. – 2017. Vol. 37, №1. – P.1–10.
52. Carrat F. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study / F. Carrat, H. Fontaine, C. Dorival, M. Simony et al. // *Lancet*. – 2019. – Vol.393, №10179. – P. 1453-1464.
53. Castera, L. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases / L. Castera, J. Foucher, J. Bertet et al. // *Hepatology*. — 2006. — № 43. — P. 373-374.
54. Castillo, I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodríguez-Iñigo, J. Bartolomé, S. de Lucas, N. Ortiz-Movilla, JM. López-Alcorocho, M. Pardo, V. Carreño et al. // *Gut*. – 2005. Vol. 54, №5. – P.682–685.
55. Castillo, I. Long-term virological follow up of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, J. Bartolomé, JA. Quiroga, G. Barril, V. Carreño // *Liver Int*. - 2011. Vol. 31, №10. – P.1519-1524.
56. Charlson ME. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / ME. Charlson, P. Pompei, KL. Ales, CR. McKenzie // *J Chron Dis*. – 1987. Vol.40, №5. P.373-383.
57. Chen, CH. Interferon-associated hepatic steatosis is related to discrepancies in biochemical and virological responses of chronic hepatitis C to IFN-based therapy / CH. Chen, JF. Huang, CF. Huang, ML. Yeh, JF. Yang, MY. Hsieh et al. // *Hepatol Int*. – 2013. Vol.7, №1. – P.162-170.
58. Cheng C-H. Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C / C-H. Cheng, C-Y. Chu, H-L. Chen, IT. Lin et al. // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2020. Vol.53, №4. - P. 542–549.

59. Cheung, MCM. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis / MCM. Cheung, AJ. Walker, Be. Hudson, S. Verma, J. McLauchlan, DJ. Mutimer et al. // *J Hepatol.* – 2016. Vol.65, №4. - P. 741-747.
60. Chomczynski, P. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate–phenol–chloroform extraction: twenty-something years on / P. Chomczynski, N. Sacchi // *Nature Protocols.* - 2006. - Vol. 1, №2. - P. 581–585.
61. Christensen, C. Diagnostic accuracy of a fibrosis serum panel (FIBROSpect II) compared with Knodell and Ishak liver biopsy scores in chronic hepatitis C patients / C. Christensen, D. Bruden, S. Livingston et al. // *J Viral Hepat.* – 2006. – Vol.13, №10. – P.652-658.
62. Conti, F. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV related cirrhosis treated with direct-acting antivirals / F. Conti, F. Buonfiglioli, A. Scuteri, et al // *J Hepatol.* – 2016. – Vol.65, №4. – P.727-733.
63. Coppola, N. Role of occult hepatitis B virus infection in chronic hepatitis C / N. Coppola, L. Onorato, M. Pisaturo, M. Macera, C. Sagnelli, S. Martini, E. Sagnelli // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21, №42. – P. 11931-11940.
64. D'Ambrosio, R. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis / A. Aghemo, M G. Rumi, et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol.56, №2. – P. 532–43.
65. De Marco, L. Prevalence and follow-up of occult HCV infection in an Italian population free of clinically detectable infectious liver disease / L. De Marco, P. Manzini, M. Trevisan, A. Gillio-Tos, F. Danielle, C. Balloco, A. Pizzi, E. De Filippo, S. D'Antico, B. Violante, A. Valfrè, F. Curti, F. Merletti, L. Richiardi // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, №8. – P.43541.
66. Del Bello, A. No evidence of occult hepatitis C or E virus infections in liver-transplant patients with sustained virological response after therapy with direct acting agents / A. Del Bello, F. Abravanel, L. Alric, L. Lavayssiere, S. Lhomme, J. Bellière, J. Izopet, N. Kamar // *Transpl. Infect. Dis.* – 2019. – Vol.21, №4. – P.13093.

67. Deng, LP. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / LP. Deng, XE. Gui, YX. Zhang, SC. Gao, RR. Yang // *World J Gastroenterol.* - 2009. – Vol.15, №8. – P. 996–1003.
68. Di Martino, V. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure / V. Di Martino, P. Lebray, RP. Myers, E. Pannier et al. // *Hepatology.* – 2004. – Vol.40, №6. – P. 1426–1433.
69. Dietz, J. Consideration of viral resistance for optimization of direct antiviral therapy of hepatitis C virus genotype 1-infected patients / J. Dietz, S. Susser, C. Berkowski, et al. // *PloS one.* – 2015. – Vol. 10. – №. 8.
70. Dolatimehr, F. Prevalence of occult HCV infection in hemodialysis and kidney transplanted patients: a systematic review / F. Dolatimehr, MN. Khosravi, MS. Rezaee-Zavareh, SM. Alavian // *Future Virol.* – 2017. Vol.12. – P.315–322.
71. Donyavi, T. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in injection drug users with HIV infection / T. Donyavi, F. Bokharaei-Salim, K. Khanaliha, M. Sheikh, MN. Bastani, N. Moradi, R. Babaei, Z. Habib, A. Fakhim, M. Esghaei // *Arch. Virol.* – 2019. – Vol.164, №10. – P. 2493–2504.
72. Duggal, P. Genome-wide association study of spontaneous resolution of hepatitis C virus infection: data from multiple cohorts / P. Duggal, C L. Thio, GL. Wojcik, et al. // *Ann Int Med.* – 2013. – Vol.158, №4. – P. 235–245.
73. Elkashef, KA. Prevalence of Occult Hepatitis C Virus Infection in Egyptian Patients with Lymphoma: A New Vision / KA. Elkashef, WA. Emam, NM. Mesbah, DM. Abo-Elmatty, AR. Abdel-Hamed // *Diagnostics (Basel).* – 2022. – Vol.12, №4. – P.1015.
74. El-Serag, HB. Racial differences in the progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HCV-infected veterans / HB. El-Serag, J. Kramer, Z. Duan, F. Kanwal // *Am J Gastroenterol.* - 2014. - Vol.109, №9. – P. 1427–1435.
75. El-Serag, HB. Risk of hepatocellular carcinoma after sustained virological response in Veterans with hepatitis C virus infection / HB. El-Serag, F. Kanwal, P. Richardson, J. Kramer // *Hepatology.* – 2016. – Vol.64, №1. – P.130-137.
76. El-Sherif, O. Baseline factors associated with improvements in decompensated cirrhosis after direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection / O. El-

- Sherif, ZG. Jiang, EB. Tapper, et al. // *Gastroenterology*. – 2018. Vol. 154, №8. – P. 2111–2121.
77. Eslam, M. A new definition for metabolic dysfunction associated fatty liver disease: An international expert consensus statement / M. Eslam, PN. Newsome, SK. Sarin et al. // *J Hepatol*. – 2020. – Vol.73, №. – P. 202-209.
78. Essa M. /Impact of new direct-acting antiviral drugs on hepatitis C virus-related decompensated liver cirrhosis / M. Essa, A. Sabry, E. Abdelsameea, E. Tharwa, M. Salama // *J. Gastroenterol Hepatol*.-2019.-Vol.31.-№1.-P.53-80.
79. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020 // *J. Hepatol*. -2020. - Vol.73, №5. - P. 1170-1280.
80. Everhart, JE. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial / JE. Everhart, EC. Wright, ZD Goodman, et al. // *Hepatology*. – 2010. – Vol.51, №2. – P.585–94.
81. Forner, A. Hepatocellular carcinoma / A. Forner, M. Reig, J. Bruix // *Lancet*. - 2018. – Vol. 391, № 10127. – P. 1301-1314.
82. Fourati, S. Virologic tools for HCV drug resistance testing / S. Fourati, J. M. Pawlotsky // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7. – №. 12. – P. 6346-6359.
83. Freeman, AJ. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection / AJ. Freeman, GJ. Dore, MG. Law, et al. // *Hepatology*. – 2001. Vol.34, №4. – P. 809–16.
84. Friedman, S L. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future / S L. Friedman, M. Pinzani // *Hepatology*. – 2022. – Vol.75, №2. – P.473-488.
85. Friedrich-Rust, M. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis / M. Friedrich-Rust, W. Rosenberg, J. Parkes et al // *BMC Gastroenterol*. – 2010. – Vol.103.
86. Gatsserelia, L. Occurrence of occult HCV infection among Hiv infected patients in Georgia / L. Gatsserelia, L. Sharvadze, M. Karchava, E. Dolmazashvili, T. Tsertsvadze // *Georgian Med. News*. – 2014. – Vol.226. – P.37–41.

87. Grebely, J. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection / J. Grebely, K. Page, R. Sacks-Davis, et al. // *Hepatology*. – 2014. – Vol.59, № 1. – P.109-120.
88. Guido, M. Intrahepatic expression of hepatitis B virus antigens: effect of hepatitis C virus infection / M. Guido, SN. Thung, G. Fattovich, R. Cusinato, G. Leandro, A. Cecchetto et al. // *Mod Pathol*. – 1999. Vol.12, №6. – P. 599-603.
89. Hanafy, AS. Residual hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cell as a risk factor for hepatocellular carcinoma after achieving a sustained virological response: a dogma or fiction / AS. Hanafy, WM. Seleem, MAA. Basha, AM. Marei // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 31, №10. – P.1275–1282.
90. Hedayati-Moghaddam, MR. Occult hepatitis C virus infection in the Middle East and Eastern Mediterranean countries: A systematic review and meta-analysis / MR. Hedayati-Moghaddam, H. Soltanian, S. Ahmadi-Ghezeldasht // *World J Hepatol*. – 2021. – Vol.13, №2. – P.242–260.
91. Howe, AYM. Characteristics of hepatitis C virus resistance in an international cohort after a decade of direct-acting antivirals / AYM. Howe, Ch. Rodrigo, EB. Cunningham, MW. Douglas, J. Dietz et al. // *JHEP Rep*. – 2022. – Vol.4, №5. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100462 PMID: 35434589
92. Huang, CF. Baseline gamma glutamyl transferase levels strongly correlate with hepatocellular carcinoma development in non-cirrhotic patients with successful hepatitis C virus eradication / CF. Huang, ML. Yeh, PC. Tsai, MH. Hsieh, HL. Yang, MY. Hsieh et al. // *J Hepatol*. – 2014. – Vol. 61, №1. – P. 67-74.
93. Ide, T. Direct-acting antiviral agents do not increase the incidence of hepatocellular carcinoma development: a prospective, multicenter study / T. Ide, H. Koga, M. Nakano, S. Hashimoto, H. Yatsunami, N. Higuchi et al. // *Hepatol Int*. 2019. Vol. 13, №3. P. 293-301.
94. Innes, HA. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care / H.A. Innes, S. J. Hutchinson, S. Allen, D. Bhattacharyya, P. Bramley, TE. Delahooke et al. // *Hepatology*. – 2011. Vol.54, №5. – P. 1547-1558.

95. Ioannou, GN. HCV eradication induced by directacting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma / GN. Ioannou, PK. Green, K. Berry // *J Hepatol.* – 2018. – Vol.68, №1. – P. 25-32.
96. Janjua, NZ. The impact of SVR from direct-acting antiviral- and interferon-based treatments for HCV on hepatocellular carcinoma risk / NZ. Janjua, S. Wong, M. Darvishian, ZA. Butt, A. Yu, M. Binka, et al. // *J Viral Hepat.* – 2020. – Vol.27, №8. – P. 781-793.
97. Jardi, R. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference / R. Jardi, F. Rodriguez, M. Buti, X. Costa, M. Cotrina, R. Galimany et al. // *Hepatology.* – 2001. Vol.34, №2. – P. 404-410.
98. Kanwal, F. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV / F. Kanwal, JR. Kramer, J. Ilyas, Z. Duan, HB. El-Serag // *Hepatology.* – 2014. – Vol.60, №1. – P. 98-105.
99. Kanwal, F. Long-term risk of hepatocellular carcinoma in HCV patients treated with direct acting antiviral agents. / F. Kanwal, JR. Kramer, SM. Asch, Y. Cao et al. // *Hepatology.* – 2020. – Vol.71. – P.44-55.
100. Khattab, MA. Detection of hepatitis C virus (HCV) RNA in the peripheral blood mononuclear cells of HCV-infected patients following sustained virologic response / MA. Khattab, Y. Zakaria, E. Sadek, AS. Abd EL Fatah, M. Fouad, M. Khattab, HM. Moness, NM. Adel, E. Ahmed // *Clinical and Experimental Medicine.* – 2022. doi: 10.1007/s10238-022-00791-7.
101. Kisseleva, T. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression / T. Kisseleva, D. Brenner // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 18, №3. – P. 151-166.
102. Konerman, MA. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs / M.A. Konerman, SH. Mehta, CG. Sutcliffe, T. Vu, Y. Higgins, MS. Torbenson, RD. Moore, DL. Thomas, MS. Sulkowski // *Hepatology.* - 2014. – Vol.59, №3. – P. 767– 775.

103. Kozbial, K. Follow-up of sustained virological responders with hepatitis C and advanced liver disease after interferon/ribavirin-free treatment / K. Kozbial, S. Moser, R. Al-Zoairy, R. Schwarzer, C. Datz, R. Stauber et al // *Liver Int.* – 2018. – Vol.38, №6. – P.1028-1035.
104. Kruse, R. L. Clinical outcomes of hepatitis B virus coinfection in a United States cohort of hepatitis C virus-infected patients / R.L. Kruse, J.R. Kramer, G.L. Tyson, Z. Duan et al. // *Hepatology.* – 2014. – Vol.60, №6. – P. 1871–1878.
105. Lahser, F. Interim analysis of a 3-year follow-up study of NS5A and NS3 resistance-associated substitutions after treatment with grazoprevir-containing regimens in participants with chronic HCV infection / F. Lahser, A. Galloway, P. Hwang, et al. // *Antivir Ther.* – 2018. – Vol. 23. – P. 593-603.
106. Lakhota, A. Gene replacement therapy for spinal muscular atrophy unmasking occult hepatitis C in a pediatric patient / A. Lakhota, G. Turek, J. Green, M. Khan // *Muscle Nerve.* – 2022. – Vol.65, №1. P.E2-E3.
107. Lambrecht, J., Current and emerging pharmacotherapeutic interventions for the treatment of liver fibrosis / J. Lambrecht, L.A. van Grunsven, F. Tacke // *Expert Opin Pharmacother.* – 2020. – Vol.21, №13. P. 1637-1650.
108. Leandro, G. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / G. Leandro, A. Mangia, J. Hui, P. Fabris, L. Rubbia-Brandt et al. // *Gastroenterology.* – 2006. Vol.130, №6. - P.1636–1642.
109. Lee, J. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: a systematic review / J. Lee, Y. Vali, J. Boursier, R. Spijker, QM. Anstee, PM. Bossuyt et al. // *Liver Int.* – 2021. – Vol.41, №2. –P. 261–270.
110. Lee, SJ. Aspartate aminotransferase to-platelet ratio or FIB-4 index predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients with sustained virologic response to interferon therapy / SJ. Lee, YK. Cho, YN. Kim, EK. Choi, BC. Song et al. // *J Interferon Cytokine Res.* – 2019. Vol.39. P. 703-710.
111. Lingala, Sh. Natural History of Hepatitis / Sh. Lingala, M G. Ghany // *Gastroenterology Clinics of North America.* – 2015. – Vol.44, № 4. – P. 717-734.

112. Lleo A. Predictors of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients treated with direct acting antivirals / A. Lleo, A. Aglitti, A. Aghemo, P. Maisonneuve, S. Bruno, M. Persico et al // *Dig Liver Dis.* – 2019. Vol. 51, №2. – P. 310-317.
113. Lua, I. Characterization of hepatic stellate cells, portal fibroblasts, and mesothelial cells in normal and fibrotic livers / I. Lua, Y. Li, J.A. Zagory, K.S. Wang, et al. // *J Hepatol.* – 2016. Vol.64, №5 – P. 1137-1146.
114. Lybeck, C. Long-term follow-up after cure from chronic hepatitis C virus infection shows occult hepatitis and a risk of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic patients / C. Lybeck, M. Brenndörfer, SM. Sällberg, MS. Aleman, AS. Duberg // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol.31, №4. – P.506–513.
115. Martell, M. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution / M. Martell, J. I. Esteban, J. Quer, et al. // *Journal of virology.* – 1992. – Vol. 66. – №. 5. – P. 3225-3229.
116. Mauss, S. Risk factors for remaining liver injury in patients with virological elimination of chronic hepatitis C / S. Mauss, L. Buendgens, S. Christensen, P. Ingiliz, F. Berger, D. Hüppe et al. // *Gastroenterol.* – 2019. Vol.57, №2. – P.139-147.
117. Maylin, S. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C / S. Maylin, M. Martinot-Peignoux, R. Moucari, N. Boyer, MP. Ripault, D. Cazals-Hatem et al. // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol.135, №3. – P.821–829.
118. Mbaga, DS. Global prevalence of occult hepatitis C virus: A systematic review and meta-analysis / DS. Mbaga, S. Kenmoe, JN. Bikoï, GR. Takuissu, M. Amougou-Atsama, E.A. Okobalemba et al. // *World J Methodol.* – 2022. – Vol.12, №3. – P.179-190.
119. McDonald, SA. Real-world impact following initiation of interferon-free hepatitis C regimens on liver - related outcomes and all-cause mortality among patients with compensated cirrhosis / SA. McDonald, KG. Pollock, ST. Barclay, DJ. Goldberg, A. Bathgate, P. Bramley et al. // *J Viral Hepat.* – 2020. – Vol.27, №3. – P. 270-280.

120. Megna, M. Hepatitis Virus Reactivation in Patients with Psoriasis Treated with Secukinumab in a Real-World Setting of Hepatitis B or Hepatitis C Infection / M. Megna, C. Patruno, MR. Bongiorno, A. Gambardella, C. Guarneri, P. Romita, A. Raimondo, F. Loconsole, G. Fabbrocini // *Clin Drug Investig.* – 2022. – Vol.42, №6. – P.525-531.
121. Mekky, MA. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: a multi-center study / MA. Mekky, HI. Sayed, MO. Abdelmalek, MA. Saleh, OA. Osman, HA. Osman et al // *Infect Drug Resist.* – 2019. – Vol.12, №12. – P.273–279.
122. Miotto, N. All-oral direct antiviral treatment for hepatitis C chronic infection in a real-life cohort: the role of cirrhosis and comorbidities in treatment response / N. Miotto, LC. Mendes, LP. Zanaga, MSK. Lazarini, ESL. Goncales, MN. Pedro et al. // *PLoS One.* – 2018. –Vol.13, №7. doi: 10.1371/journal.pone.0199941. eCollection 2018.
123. Montaldo, C. Fibrogenic signals persist in DAA-treated HCV patients after sustained virological response / C. Montaldo, M. Terri, V. Riccioni, C. Battistelli, V. Bordoni, G. D’Offizi, MG. Prado, F. Trionfetti, T. Vescovo, E. Tartaglia1, R. Strippoli, Ch. Agrati et al. // *Journal of Hepatology.* – 2021. – Vol. 75, №6. – P.1301-1311.
124. Montoya, V. Intra-host evolutionary dynamics of the hepatitis C virus among people who inject drugs / V. Montoya, AYM. Howe, WY. Dong, W. Dong, CJ. Brumme, AD. Olmstead et al. // *Scientific Rep.* – 2021. – Vol. 22, №1. doi: 10.1038/s41598-021-88132-8.
125. Mueller, PP. Duration and cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in hepatitis C patients after viral eradication / PP. Mueller, Q. Chen, T. Ayer, NZ. Janjua, F. Kanwal, J. Chhatwal // *Research article.* – 2020. –Vol.77, №. 1. - P. 55-62.
126. Na, SK. Aspartate aminotransferase to-platelet ratio or FIB-4 index predicts the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients with sustained

- virologic response to interferon therapy / SK. Na, SJ. Lee, YK. Cho, YN. Kim, EK. Choi, BC. Song et al. // *J Interferon Cytokine Res.* – 2019. - Vol.39, №11. – P. 703-710.
127. Nahon, P. Human genetics of HCV infection phenotypes in the era of direct-acting antivirals / P. Nahon, A. Cobat // *Human Genetics.* - 2020. – Vol. 139, №6-7. – P. 855-863.
128. Nahon, P. Incidence of hepatocellular carcinoma after direct antiviral therapy for HCV in patients with cirrhosis included in surveillance programs / P. Nahon, R. Layese, V. Bourcier, C. Cagnot, P. Marcellin, D. Guyader, et al. // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol.155, №5. – P. 1436 - 1450.
129. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases / F. Negro // *J Hepatol.* – 2014. – Vol.61, №1. – P. 69-78.
130. Negro, F. Residual risk of liver disease after hepatitis C virus eradication // *Journal of Hepatology.* - 2021. – Vol. 74, №4. – P. 952-963.
131. Nicot, F. No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients / F. Nicot, N. Kamar, B. Mariamé, L. Rostaing, C. Pasquier, J. Izopet // *Transpl. Int.* – 2010. – Vol. 23, №6. – P. 594–601.
132. Nouredin, M. Association of IL28B genotype with fibrosis progression and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C: a longitudinal analysis / M. Nouredin, EC. Wright, H. Alter et al. // *Hepatology.* – 2013. Vol.58, №5. – P. 1548–1557.
133. Nouredin, M. Fatty liver in hepatitis C patients post-sustained virological response with direct-acting antivirals / M. Nouredin, MM. Wong, T. Todo, SC. Lu, AJ. Sanyal, EA. Mena // *World J Gastroenterol.* 2018 – Vol. 24, №11. – P. 1269-1277.
134. Novak, K.E. Comparative morphological characterization of viral and viral-alcoholic liver cirrhosis (based on autopsy data) / KE. Novak, V.E. Karev, N.V. Dunaeva, E.V. Esaulenko // *Vestnik NovSU.* - 2011. - № 62. - P. 137-140.

135. Ogasawara, N. Long-term outcome of hepatocellular carcinoma occurrence, esophageal varices exacerbation, and mortality in hepatitis C virus-related liver cirrhosis after interferon-based therapy / N. Ogasawara, S. Saitoh, N. Akuta, S. Fujiyama, Y. Kawamura, H. Sezaki et al. // *Hepatology Res.* – 2019. – Vol.49, №12. P. 1441-1450.
136. Ogata, F. Outcome of all-oral direct-acting antiviral regimens on the rate of development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus genotype 1-related chronic liver disease / F. Ogata, M. Kobayashi, N. Akuta, M. Osawa, S. Fujiyama, Y. Kawamura et al. // *Oncology.* – 2017. – Vol. 93, №2. – P. 92-98.
137. Parczewski, M. Hepatitis C virus (HCV) genotype 1 NS5A resistance-associated variants are associated with advanced liver fibrosis independently of HCV-transmission clusters / M. Parczewski, J. Kordek, E. Janczewska, A. Pisula, W. Łojewski, M. Wawrzynowicz-Syczewska et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2019. – Vol.25, №4. – P.513.
138. Pascasio, JM. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation / JM. Pascasio, C. Vinaixa, MT. Ferrer, J. Colmenero , A. Rubin, L. Castells et al. // *J Hepatol.* – 2017. – Vol.67, №6. – P.1168-1176.
139. Pawełczyk, A. Detection of hepatitis C virus (HCV) negative strand RNA and NS3 protein in peripheral blood mononuclear cells (PBMC): CD3+, CD14+ and CD19+ / A. Pawełczyk, N. Kubisa, J. Jabłon'ska, I. Bukowska-Os'ko, K. Caraballo Cortes, M. Fic et al. // *Virol J.* – 2013. – Vol.26, №10. – P.346.
140. Pawlotsky J. M. Hepatitis C virus population dynamics during infection / Quasispecies: Concept and Implications for Virology. – Springer, Berlin, 128 Heidelberg, 2006. – P. 261-284.
141. Pawlotsky, J. M. Hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral drugs in interferon-free regimens / J. M.Pawlotsky // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 151. – №. 1. – P. 70-86.
142. Pekow, JR. Hepatic steatosis is associated with increased frequency of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C-related cirrhosis / JR. Pekow, AK. Bhan, H. Zheng, RT. Chung // *Cancer.* – 2007. Vol.109, №12. –P. 2490–2496.

143. Peleg, N. Liver steatosis is a major predictor of poor outcomes in chronic hepatitis C patients with sustained virological response / N. Peleg, A. Issachar, O. Sneh Arbib, M. Cohen-Naftaly, Y. Harif, E. Oxtrud et al. *J Viral Hepat.* – 2019. – Vol. 26. №11. – P. 1257-1265.
144. Pellicoro, A. Elastin accumulation is regulated at the level of degradation by macrophage metalloelastase (MMP-12) during experimental liver fibrosis / A. Pellicoro, RL. Aucott, P. Ramachandran, et al. // *Hepatology.* – 2012. Vol.55, №6. – P. 1965–1975.
145. Pellicoro, A. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ / A. Pellicoro, P. Ramachandran, JP. Iredale, et al. // *Nat Rev Immunol.* – 2014. – Vol.14, №3. – P.181–194.
146. Perez, Sh. Studying the Hepatitis C Virus-Induced Epigenetic Signature After Cure with Direct-Acting Antivirals / Sh. Perez, M. Gal-Tanamy // *Methods Mol Biol.* – 2019. Vol.1911. – P. 191-207.
147. Perricone, G. Delisting HCV-infected liver transplant candidates who improved after viral eradication: Outcome 2 years after delisting / G. Perricone, C. Duvoux, M. Berenguer, PA. Cortesi, C. Vinaixa, R. Facchetti et al. // *Liver Int* 2018. – Vol.38, №12. – P. 2170-2177.
148. Pham, TNQ. Hepatitis C virus persistence after spontaneous or treatment-induced resolution of hepatitis C / TNQ. Pham, SA. MacParland, PM. Mulrooney et al // *J Virol* 2004. – Vol.78, №11. – P.5867-5874.
149. Pons, M. Non-invasive prediction of liver-related events in patients with HCV-associated compensated advanced chronic liver disease after oral antivirals / M. Pons, S. Rodríguez-Tajes, JI. Esteban, Z. Mariño, V. Vargas, S. Lens et al. // *J Hepatol.* - 2020. – Vol. 72. №3. P.472-480.
150. Popping S. Transmission of NS5A-inhibitor resistance-associated substitutions among men who have sex with men recently infected with hepatitis C virus genotype 1a / S. Popping, R. Verwijs, L. Cuyppers, MA. Claassen, GE. van den Berk, A. De Weggheleire et al. // *Clin Infect Dis.* – 2020. – Vol.71, №8. – P. 2015-2017.

151. Poynard, T. FibroFrance Staging chronic hepatitis C in seven categories using fibrosis biomarker (FibroTest™) and transient elastography (FibroScan®) / T. Poynard, J. Vergniol, Y. Ngo, J. Foucher et al. // *J Hepatol.* – 2014. – Vol.60, № 4. – P. 706-714.
152. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* – 1997. - Vol.349, №9055. - P. 825–832.
153. Radkowski, M. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C / M. Radkowski, JF. Gallegos-Orozco, J. Jabłońska, TV. Colby, B. Walewska-Zielecka, J. Kubicka, J. Wilkinson, D. Adair, J. Rakela, T. Laskus // *Hepatol.* – 2005. –Vol. 41, №1. – P. 106–114.
154. Rehermann, B. Insights from antiviral therapy into immune responses to hepatitis B and C virus infection / B. Rehermann, R. Thimme // *Gastroenterology.* – 2019. - Vol. 156, №2. - P. 369-383.
155. Ribeiro R.M. Quantifying the diversification of hepatitis C virus (HCV) during primary infection: estimates of the in vivo mutation rate / RM. Ribeiro, H. Li, S. Wang, MB. Stoddard, GH. Learn, BT. Korber et al // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, №8. doi: 10.1371/journal.ppat.1002881.
156. Rinaldi, L. Risk of Hepatocellular Carcinoma after HCV Clearance by Direct-Acting Antivirals Treatment Predictive Factors and Role of Epigenetics / L. Rinaldi, R. Nevola , G. Franci, et al. // *Cancers.* – 2020. – Vol. 12. №6. P. 1351.
157. Rodrigo, C. Historical trends in the hepatitis C virus epidemics in North America and Australia / C. Rodrigo, AA. Eltahla, RA. Bull, J. Grebely, GJ. Dore, T. Applegate et al. // *J Infect Dis.* – 2016. – Vol.214, №9. – P.1383–1389.
158. Rüeger, S. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C / S. Rüeger, PY. Bochud, JF. Dufour, B. Müllhaupt et al. // *Gut.* – 2015. – Vol.64, №10. – P.1605-1615.
159. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin., B. Fourquet, JM. Hasquenoph // *Ultrasound in Med Biol.* - 2003. - Vol. 29, №12. P. 1705-1713.

160. Saraiya, N. Systematic review with meta-analysis: recurrence of hepatocellular carcinoma following direct-acting antiviral therapy / N. Saraiya, AC. Yopp, NE. Rich, M. Odewole, ND. Parikh, AG. Singal // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol.48, №2. – P.127-137.
161. Sarrazin, C. Treatment failure with DAA therapy: importance of resistance / *J Hepatol.* – 2021. – Vol.74, №6. – P.1472-1482.
162. Schulze-Krebs, A. Hepatitis C virus-replicating hepatocytes induce fibrogenic activation of hepatic stellate cells / A. Schulze-Krebs, D. Preimel, Y. Popov, R. Bartenschlager et al. // *Gastroenterology.* - 2005. – Vol.129, №1. – P. 246–258.
163. Semmler, G. Non-invasive risk stratification after HCV-eradication in patients with advanced chronic liver disease / G. Semmler, T. Binter, K. Kozbial, P. Schwabl, S. Hametner-Schreil, A. Zanetto et al. // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 73, №4. – P.1275-1289.
164. Sheikh, M. Molecular diagnosis of occult hepatitis C virus infection in Iranian injection drug users / M. Sheikh, F. Bokharaei-Salim, SH. Monavari, A. Ataei-Pirkooh, M. Esghaei, N. Moradi, R. Babaei, A. Fakhim, H. Keyvani // *Arch. Virol.* – 2018. – Vol.164, №2. – P. 349–357.
165. Shiha, G. Incidence of HCC in chronic hepatitis C patients with advanced hepatic fibrosis who achieved SVR following DAAs: A prospective study / G. Shiha, N. Mousa, R. Soliman, N. Nnh Mikhail, A. Adel Elbasiony, M. Khattab // *J Viral Hepat.* - 2020. – Vol.27, №7. – P. 671-679.
166. Shoukry, N.H. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection / N.H. Shoukry, A. Grakoui, M. Houghton, D.Y. Chien, J. Ghrayeb, K.A. Reimann, Ch. M. Walker // *J Exp Med.* – 2003. – Vol.197. - P. 1645–1655.
167. Simmonds, P. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes / P. Simmonds, A. Alberti, H. J. Alter, et al. // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 19. – №. 5. – P. 1321-1324.
168. Simmons, B. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a

- sustained virological response / B. Simmons, J. Saleem, K. Heath, GS. Cooke, A. Hill // *Clin Infect Dis.* – 2015. – Vol.61, №5. – P. 730-740.
169. Smith-Palmer, J. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits / J. Smith-Palmer, K. Cerri, W. Valentine // *BMC Infect Dis.* – 2015. Vol. 15, №1. – P.19.
170. Sterling, RK. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / RK. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola, MC. Correa, J. Montaner et al // *Hepatology.* – 2006. – Vol.43, №6. – P.1317–1325.
171. Tacke, F. Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs / F. Tacke, KHW. Boeker, H. Klinker, R. Heyne, P. Buggisch, A. Pathil A, et al // *Liver Int.* – 2020. – Vol.40, №3. P. 539-548.
172. Terrault, NA. Fibrosis progression in African Americans and Caucasian Americans with chronic hepatitis C / NA. Terrault, K. Im, R. Boylan, P. Bacchetti, DE. Kleiner, RJ. Fontana, JH. Hoofnagle, SH. Belle, VIRALHEP-C Study Group // *Clin Gastroenterol Hepatol.* - 2008. - Vol.6, №12. – P. 1403–1411.
173. Torbenson, M. Occult hepatitis B / M. Torbenson, DL. Thomas DL // *Lancet Infect Dis.* – 2002. Vol.2, №8. – P. 479-486.
174. Vallet-Pichard, A. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard, V. Mallet, B. Nalpas, V. Verkarre, A. Nalpas, V. Dhalluin-Venier et al. // *Hepatology.* – 2007. Vol.46, №1. – P.32–36.
175. Van der Meer, AJ. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / AJ. Van der Meer, BJ. Veldt, JJ. Feld et al. // *JAM.* – 2012. – Vol.308, №24. – P. 2584-2593.
176. Van der Meer, AJ. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication / AJ. Van der Meer, JJ. Feld,

- H. Hofer, PL. Almasio, V. Calvaruso, CM. Fernández-Rodríguez et al. // *J Hepatol* 2017. Vol. 66, №3. P.485-493.
177. Veerapu, NS. Trace amounts of sporadically reappearing HCV RNA can cause infection / NS. Veerapu, SH. Park, DC. Tully, TM. Allen, B. Rehermann // *J. Clin. Investig.* – 2014. – Vol.124, №8. – P.3469–3478.
178. Veldt, BJ. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / BJ. Veldt, W. Chen, EJ. Heathcote, H. Wedemeyer et al. // *Hepatology.* -2008. Vol.47, №6. – P. 1856–1862.
179. Vermehren, J. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database / J. Vermehren, S. Susser, J. Dietz, et al. // *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – №. 2. – P. 188.
180. Verna, EC. DAA therapy and long-term hepatic function in advanced/decompensated cirrhosis: real-world experience from HCV-TARGET Cohort / EC. Verna, G. Morelli, NA. Terrault, AS. Lok, JK. Lim, AM. Di Bisceglie, et al. // *J Hepatol.* – 2020. – Vol.73, №3. – P. 540-548.
181. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment Pharmacol. Ther.* - 2011. – Vol.34, №3. – P. 274-285.
182. Vidimliski, PD. Review: Occult hepatitis C virus infection: still remains a controversy / PD. Vidimliski, I. Nikolov, NM. Geshkovska, A. Dimovski, L. Rostaing, A. Sikole // *J Med Virol.* – 2014. Vol. 86, №9. – P.1491–1498.
183. Wai, C-T. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C-T. Wai, JK. Greenson, RJ. Fontana, JD. Kalbfleisch, JA. Marrero, HS. Conjeevaram et al. // *Hepatology.* – 2003. – Vol.38, №2. – P. 518–26.
184. Wang, Y. Detection of residual HCV-RNA in patients who have achieved sustained virological response is associated with persistent histological abnormality / Y. Wang, H. Rao, X. Chi, B. Li, H. Liu, L. Wu, H. Zhang, S. Liu, G. Zhou, N. Li, J. Niu, L. Wei, J. Zhao // *EBioMedicine.* – 2019. – Vol. – P. 227-235.

185. WHO guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic HCV infection. July 2018 [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273174/9789241550345-eng.pdf?ua=1> (дата обращения: 18.09.2020).
186. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. - Available at: <http://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/ru/> (Accessed 05.09.2021)
187. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections Geneva: World Health Organization, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077> (Accessed 05.09.2021).
188. Wróblewska, A. Neutrocyte-to-lymphocyte ratio predicts the presence of a replicative hepatitis C virus strand after therapy with direct-acting antivirals / A. Wróblewska, B. Lorenc, M. Cheba, KP. Bielawski, K. Sikorska // Clin. Exp. Med. – 2019. – Vol.19, №3. –P. 401–406.
189. Wróblewska, A. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus / A. Wróblewska, KP. Bielawski, K. Sikorska // J. Clin. Med. – 2021. – Vol.10, №24. – P.5874.
190. Wyles D. Long-term persistence of HCV NS5A resistance-associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir / D. Wyles, A. Mangia, W. Cheng, S. Shafran, C. Schwabe, W. Ouyang et al. // Antivir Ther. – 2018. – Vol.23, №3. – P.229–238.
191. Wyles, D. L. Resistance to DAAs: When to Look and When It Matters / D. L. Wyles // Current HIV/AIDS Reports. – 2017. – Vol. 14. – №. 6. – P. 229-237.
192. Yan, Z. Viral and host factors associated with outcomes of hepatitis C virus infection / Z. Yan, Y. Wang // Mol Med Rep. – 2017. – Vol.15, №5. – P. 2909–2924.
193. Yang YQ. Occurrence and recurrence of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma after direct antiviral treatment / YQ. Yang, XY. Xu // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2022. – Vol, 30. - №1. – P.103-106.
194. Yang, L. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice / L. Yang, J. Kwon, Y. Popov, et al. // Gastroenterology. - 2014. Vol.146, №5. – P.1339–1350.

195. Yen, Y-H. APRI and FIB-4 in the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients stratified by AST level / Y-H. Yen, F-Y. Kuo, K-M. Kee, K-Ch. Chang et al. // *PloS One*. - 2018. – Vol.13, №6.
196. Younossi, Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi , QM. Anstee, M. Marietti, T. Hardy, L. Henry, M. Eslam et al. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2018. Vol. 15,№1. – P. 11-20.
197. Yousif, MM. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents / MM. Yousif, AE. Fakhr, EA. Morad, H. Kelani, EF. Hamed, HM. Elsadek et al. // *Infez Med*. – 2018. – Vol.26, №3. – P.237–243.
198. Zayed, RA. Detection of HCV RNA in the peripheral blood mononuclear cells of serum HCV RNA-negative Egyptian patients under interferon treatment / RA. Zayed, E. Rushdy, DA. Saleh // *Am J Med Sci*. – 2010. – Vol. 340, №6. – P. 435–438.
199. Zeuzem, S. Review article: management of patients with chronic hepatitis C virus infection and “normal” alanine aminotransferase activity / S. Zeuzem, A. Alberti, W. Rosenberg, P. Marcellin, M. Diago, F. Negro et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2006. – Vol.24, №8. – P.1133-1149.
200. Zhang, C.Y. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets / C.Y. Zhang, W.G. Yuan, P. He, J.H., C.X. Wang // *World J Gastroenterol*. - 2016. – Vol. 22, №48. – P. 10512-10522.
201. Zignego A.L. HCV and lymphoproliferation / A.L. Zignego, Giannini C., L. Gragnani // *Clin. Dev. Immunol*. – 2012. – Vol.2012.
- Zoubek, ME. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality / ME. Zoubek, C. Trautwein, P. Strnad // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2017. Vol. 31, №2. P.129-14
202. Zoubek, ME. Reversal of liver fibrosis: from fiction to reality / ME. Zoubek, C. Trautwein, P. Strnad // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2017. Vol. 31, №2. P.129-141.