

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-004-085.281.8:616.12-008.331.1

ЛИТВИНЧУК
Дмитрий Вадимович

**ЗНАЧЕНИЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
И КОМОРБИДНОСТИ В ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРОТИВОВИРУСНОГО ЛЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
С НСV-АССОЦИИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2020

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: Данилов Дмитрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: Еремин Владимир Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией диагностики трансфузионно-трансмиссивных инфекций государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий»

Мицура Виктор Михайлович, доктор медицинских наук, доцент, декан медико-диагностического факультета учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 21 февраля 2020 года в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 277 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «____» января 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Расчётное количество пациентов с хронической HCV инфекцией в мире составляет более 71 миллиона [Polaris Observatory HCV Collaborators, 2017]. Спонтанное разрешение острой HCV инфекции происходит относительно редко, и у большинства пациентов развивается хроническая форма заболевания с длительным латентным периодом. Компенсированный цирроз печени может иметь бессимптомное течение, а первые клинические признаки заболевания развиваются при декомпенсации или в случае развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [Цыркунов В.М., 2012; D'Amico G., 2018]. Хроническая HCV инфекция является одной из ведущих причин цирроза печени и его декомпенсации, ГЦК [Suh J.K., 2018; Khullar V., 2015], а также трансплантации печени [Kim W.R., 2019], в том числе в Республике Беларусь [Чистенко Г.Н., Руммо О.О., Щерба А.Е., 2016]. Ежегодно в мире от HCV-ассоциированного цирроза печени и ГЦК погибает более 400 тысяч человек [ВОЗ, 2016], и, согласно прогнозам, тенденция к росту летальности от осложнений данного заболевания будет наблюдаться вплоть до 2040 года [Thomas D.L., 2019].

До внедрения в клиническую практику лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) стандарты противовирусного лечения HCV инфекции основывались на интерферон-содержащих лекарственных средствах, которые характеризовались невысокой эффективностью, особенно среди пациентов с генотипом 1 и HCV-ассоциированным циррозом печени [Aghemo A., 2009]. Использование генетических предикторов успеха противовирусного лечения позволило несколько повысить эффективность интерферон-содержащих схем [Ge D., 2009; Жаворонок С.В., 2017], однако в таком случае результаты лечения улучшались за счёт отбора пациентов с благоприятными генетическими предикторами. ЛСППД отличаются значительно большей эффективностью [Еремин В.Ф., 2015]. Результаты лечения ЛСППД по мере разработки новых лекарственных средств всё меньше зависят от генотипа вируса [ВОЗ, 2018], однако в особых группах пациентов, включая пациентов с циррозом печени, определение генотипа HCV по-прежнему важно для выбора оптимальной противовирусной схемы [Pawlotsky J.-M., 2018].

Назначение противовирусного лечения у пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени является приоритетным [Pawlotsky J.-M., 2018; Razavi H., 2017], поскольку такой подход позволит снизить летальность у данного контингента пациентов [Backus L.I., 2018].

Хроническая HCV инфекция является фактором риска коморбидности вне зависимости от стадии фиброза печени [Cooper C.L., 2019]. Применение ЛСППД позволило охватить противовирусным лечением большинство пациентов, в том числе с сопутствующими заболеваниями [Vocassio V., 2015].

Ключевым патофизиологическим звеном в развитии осложнений HCV-ассоциированного цирроза печени является портальная гипертензия [Bloom S., 2015]. С целью диагностики выраженных стадий фиброза и цирроза в настоящее время внедрена эластография печени [EASL-ALEN, 2015]. Роль эластографии в диагностике портальной гипертензии широко обсуждается в современной научной литературе [Jansen C., 2017; Kim T.Y., 2015], однако валидированные методы выявления портальной гипертензии, в том числе специфичные для пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, в настоящее время не разработаны.

Таким образом, вопросы эффективного этиотропного лечения, выявления коморбидности и ранних признаков портальной гипертензии у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени представляются важной практической и научной задачей.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Работа выполнялась в соответствии с инициативной темой кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Комплексное изучение этиопатогенетических и клинических аспектов в современной инфектологии» (№ государственной регистрации 20093140), сроки выполнения: 01.01.2014–31.12.2018, а также в соответствии с инициативной темой кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Комплексное изучение этиопатогенетических, гистологических, иммунологических, молекулярно-генетических и клинических аспектов вирусных, бактериальных, протозойных инфекций и улучшение системы их диагностики, лечения и профилактики» (№ государственной регистрации 20190861), сроки выполнения: 01.01.2019–31.12.2023.

Цель исследования: определить структуру коморбидности при HCV-ассоциированном циррозе печени и выявить влияние портальной гипертензии на эффективность лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия у данной категории пациентов.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ индексов коморбидности у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, а также выявить наиболее характерные сопутствующие заболевания в данной группе пациентов.

2. Оценить сравнительную эффективность противовирусного лечения у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени в зависимости от этиотропной терапии, наличия портальной гипертензии и генотипа вируса.

3. Установить влияние пролонгирования стандартного курса лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия на эффективность противовирусного лечения у пациентов с циррозом и выраженным фиброзом печени ($\geq F3$ по METAVIR).

4. На основании статистической модели оценить значение показателей, получаемых при проведении эластографии печени, а также дополнительных клинико-лабораторных признаков в диагностике портальной гипертензии.

Научная новизна:

1. Впервые проведена комплексная оценка коморбидности хронической HCV инфекции в зависимости от стадий фиброза печени или наличия цирроза печени с использованием стандартизированных шкал коморбидности, основанных на МКБ-10. Выявлена взаимосвязь сопутствующих заболеваний и наличия HCV-ассоциированного цирроза печени.

2. Выявлена роль портальной гипертензии как фактора неэффективности лекарственных средств прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени.

3. Доказано отсутствие статистически значимых различий в достижении устойчивого вирусологического ответа при пролонгировании схемы лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом и выраженным фиброзом печени.

4. Разработана прогностическая модель, повышающая диагностические характеристики эластографии печени методом сдвиговой волны в качестве предиктора портальной гипертензии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с HCV-ассоциированным циррозом печени характеризуются более высокими индексами коморбидности (шкалы Чарлсон и Эликсхаузер) по сравнению с пациентами с менее выраженными стадиями фиброза печени ($p < 0,001$). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются: артериальная гипертензия (21,7–30,8%), заболевания периферических сосудов (23,7%), сахарный диабет (17,6%), ожирение (13,2%), нарушения сердечного ритма (8,8%), а также язва желудка и двенадцатиперстной кишки (6,4%).

2. Вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени существенно выше при использовании лекарственных средств прямого противовирусного действия (ОШ 71,7 (95% ДИ 27,7–212,4), критерий хи-квадрат, $p < 0,001$). Факторами неэффективности лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени является портальная гипертензия и генотип 3 HCV.

3. У пациентов с HCV-ассоциированным циррозом и выраженным фиброзом печени ($\geq F3$ по METAVIR) отсутствуют статистически значимые

различия в вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа при пролонгировании лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия по сравнению со стандартным курсом. У пациентов с пролонгированием схемы лечения рецидивы отсутствовали.

4. Скорость сдвиговой волны по результатам эластографии печени является независимым предиктором портальной гипертензии. Дополнительными предикторами, повышающими точность эластографии печени при диагностике портальной гипертензии, являются: содержание тромбоцитов, длина селезенки и возраст пациента.

Личный вклад соискателя ученой степени

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Тема диссертационной работы, цель, задачи определены и сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, проанализированы основные источники отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации (вклад 100%), совместно с научным руководителем выявлены наиболее перспективные и актуальные направления научных исследований, а также методологический подход. Соискателем самостоятельно разработан дизайн и план исследования, создана база данных в программе Excel, с применением статистического пакета R с использованием библиотек `tidyr`, `psych`, `knitr`, `rcompanion`, `FSA`, `lattice`, `DescTools`, `pwr`, `caret`, `pROC`, `rms`, `comorbidity` проведена статистическая обработка данных и интерпретация результатов статистического анализа (вклад 100%). Соискателем лично проводился клинический осмотр, назначение противовирусного лечения, динамическое наблюдение пациентов во время лечения, оценка результата лечения после его завершения на базе Минского городского центра инфекционной гепатологии в УЗ «Минская городская инфекционная клиническая больница» (вклад 60%) (главный врач – Юровский Н.Н.), а также анализ амбулаторной и стационарной медицинской документации пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших противовирусное лечение (вклад 100%). Все разделы диссертации выполнены соискателем самостоятельно. Соискателем лично получены и проанализированы научные результаты исследования (вклад 100%), совместно с научным руководителем оценена научная новизна, сформулированы положения, выносимые на защиту, основные выводы и результаты диссертационной работы. Общеклинические, иммунологические и молекулярно-биологические исследования выполнялись в клинической и биохимической лабораториях (заведующий – к.м.н. Анисько Л.А.), эластография печени выполнялась в кабинете ультразвуковой диагностики (заведующий кабинетом – Сиваченко Л.В.) УЗ «Городская

клиническая инфекционная больница» г. Минска. Результаты исследования изложены в статьях и материалах конференций (личный вклад 60–100%) [4–14].

В Министерстве здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению, разработанные на основании результатов диссертационного исследования (личный вклад 50–90%) [15, 16]. Соискатель принимал личное участие в разработке и написании клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» (вклад 30%) [17].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационной работы были представлены на научной сессии БГМУ, посвящённой Дню медицинской науки (2017–2019); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 35-летию кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» и 10-летию службы клинической фармакологии Республики Беларусь «Клиническая фармакология и оценка медицинских технологий в стратегии устойчивого развития здравоохранения» (2018); дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации – 2018» (2018); юбилейной научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты здоровьесбережения», посвященной 55-летию медико-профилактического факультета УО «Белорусский государственный медицинский университет» (2019); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Достижения гастроэнтерологии — в практику» (2019); Республиканском научно-практическом семинаре с международным участием «Парентеральные вирусные инфекции: современные возможности диагностики и лечения» (2019).

Результаты исследования внедрены в работу учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, «Могилёвская инфекционная больница», «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», учебный процесс на кафедре инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 статей в журналах, входящих в перечень ВАК Республики Беларусь, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (7,8 авторских листов), 1 статья в рецензируемом журнале, 4 статьи в сборниках научных статей, материалах конференций и съездов в Республике Беларусь и странах СНГ. В Министерстве

здравоохранения Республики Беларусь утверждены 2 инструкции по применению, 1 клинический протокол.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения и библиографического списка, включающего список использованных источников (19 русскоязычных и 334 англоязычных источника) и список публикаций автора (17 источников), 9 приложений (10 страниц). Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, содержит 32 таблицы и иллюстрирована 10 рисунками (объем – 31 страница).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал исследования

Дизайн исследования – открытое проспективное исследование «случай-контроль». Критерием включения пациентов в работу являлось наличие anti-HCV и РНК HCV в крови более 6 месяцев. Наличие у пациентов цирроза печени являлось критерием включения в группу исследования. Противовирусное лечение проводилось ЛСППД или пегилированным интерфероном (ПегИФН). Общее количество пациентов с циррозом печени/F4 – 295 человек. Группы сравнения включали 159 пациентов со стадией фиброза печени F3, со стадиями фиброза \leq F2 – 255 пациентов. Для дополнительного сравнения была сформирована группа, включавшая 56 пациентов с лечением ПегИФН (в том числе 42 – с циррозом печени/F4 и 14 – со стадией фиброза F3).

Были определены следующие критерии исключения пациентов: трансплантация печени в анамнезе; инфицирование несколькими генотипами HCV одновременно; наличие HIV инфекции; отсутствие сведений о стадии фиброза при отсутствии клинических признаков цирроза печени, противовирусное лечение ЛСППД с применением схем, отличных от софосбувир/ледипасвир \pm рибавирин, софосбувир + даклатасвир \pm рибавирин, противовирусное лечение лекарственными средствами прямого действия (исключая ингибиторы протеазы первого поколения) в анамнезе, несоответствие схемы лечения ПегИФН в сочетании с рибавирином рекомендуемым согласно клиническим руководствам. Из анализа результатов лечения дополнительно исключались пациенты с досрочным завершением курса лечения вне зависимости от причины; отсутствием сведений о результатах ПЦР РНК HCV через 12 недель после завершения противовирусного лечения. Из анализа предикторов портальной гипертензии

исключались пациенты с коинфекцией HBV, анамнезом лечения ЛСПД, токсическим компонентом хронического заболевания печени, без необходимых результатов лабораторно-инструментальных исследований.

Методы исследования

Обследование пациентов с применением клинических, иммунологических и молекулярно-биологических методов осуществлялось в соответствии с инструкцией по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Алгоритм диспансерного наблюдения при вирусных гепатитах» (№ государственной регистрации 226-1212) и клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 19) [17].

В группу пациентов с циррозом печени включались пациенты с клиническими признаками портальной гипертензии (исключены внепеченочные причины) и (или) стадией фиброза F4 по результатам неинвазивных методов [EASL, 2018]. Диагноз портальной гипертензии выставлялся с учетом наличия дополнительных признаков по результатам лабораторных и инструментальных исследований. Результаты эластографии сдвиговой волной не учитывались при постановке клинического диагноза портальной гипертензии.

Сопутствующие заболевания и состояния пациентов, включенных в исследование, регистрировались в соответствии с МКБ-10. Оценка коморбидности осуществлялась на основании шкал коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер в модификации Garland (2012). Шифры МКБ-10 в составе шкал коморбидности учитывались согласно Quan (2005) с использованием алгоритмов библиотеки comorbidity [Gasparini A., 2018].

Статистический анализ выполнен в статистическом пакете R 3.5.2 с библиотеками tidy, psych, knitr, rcompanion, FSA, lattice, DescTools, pwr, caret, pROC, rms, comorbidity. Исследование таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера. Сравнение количественных переменных в независимых выборках выполняли с помощью критерия Манна–Уитни (при сравнении двух групп) либо с помощью критерия Краскела–Уоллиса (при сравнении более двух групп). Для прогнозирования вероятности наличия портальной гипертензии применялась простая и множественная логистическая регрессия. Оценка соответствия полученных моделей исходным данным проводилась на основании критерия Хосмера–Лемешева (С критерий). Доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая рассматриваемыми моделями, оценивалась по методу МакФадден. Внешнюю валидацию осуществляли на выборке тестирования с помощью ROC-анализа. Оптимальные диагностические характеристики и пороговая вероятность

портальной гипертензии оценивались с помощью индекса Юдена (J). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; поправка на множественные сравнения выполнялась по методу Холма (p_{adj}).

Коморбидность у пациентов с циррозом/F4 или стадией фиброза печени F3

Выполнен расчёт количественных показателей коморбидности при помощи шкал Чарлсон и Эликсхаузер. По каждой шкале вычислены количество баллов, а также индексы коморбидности, которые представляют собой категоризацию количества баллов. Количество пациентов с индексом коморбидности 1–2 по Чарлсон составило 623/709 (87,9%), ≥ 3 – 86/709 (13,9%). Количество пациентов с индексом коморбидности 1–2 по Эликсхаузер составило 595/709 (83,9%), ≥ 3 – 114/709 (16,1%). Распределение индексов коморбидности в зависимости от стадии фиброза печени представлено в таблице 1.

Таблица 1. – Индексы коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер в зависимости от стадии фиброза печени

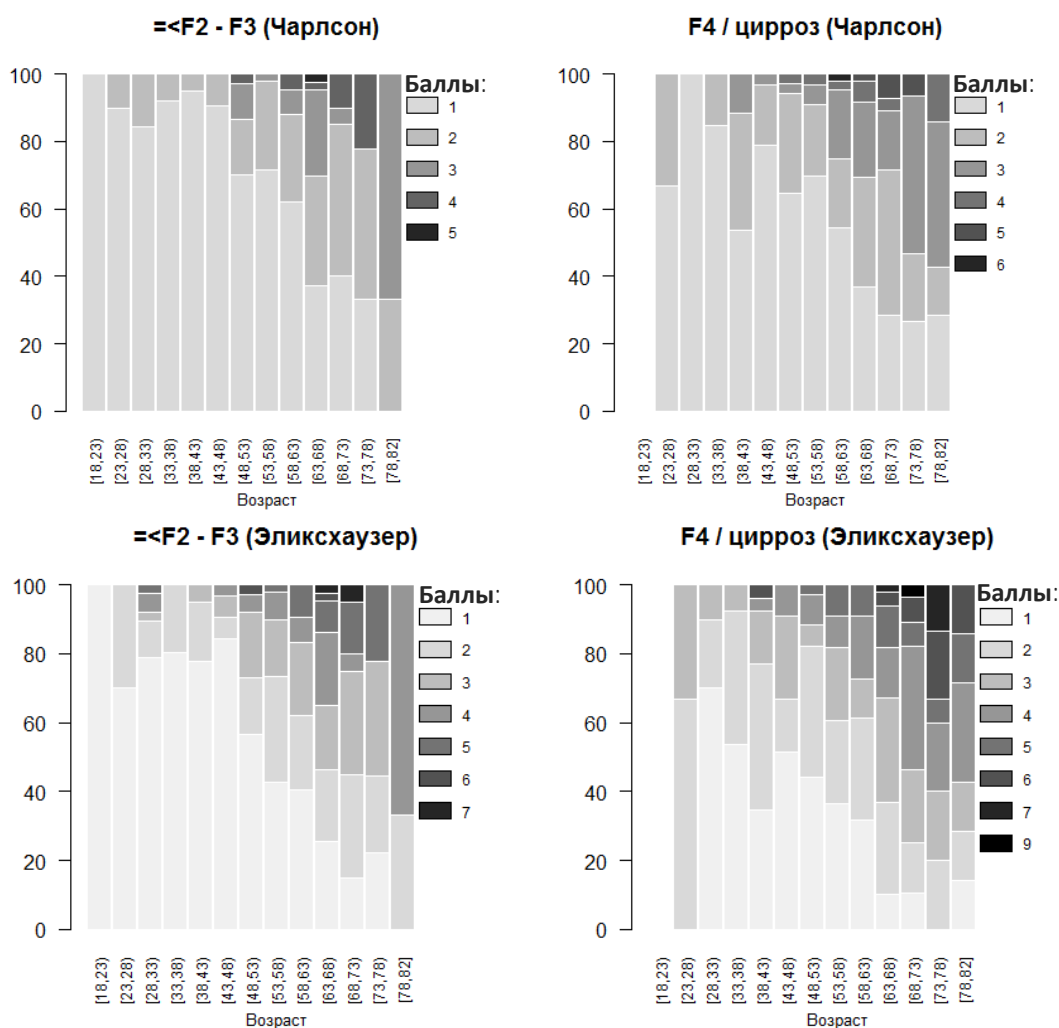
		Пациенты со стадиями фиброза печени, n (%)		
Шкала	Индекс	$\leq F2$, n = 255	F3, n = 159	Цирроз печени/F4, n = 295
Чарлсон	1–2*	235 (92,2)	148 (93,1)	240 (81,4)
	≥ 3	20 (7,8)	11 (6,9)	55 (18,6)
Эликсхаузер	1–2*	209 (82)	114 (71,7)	170 (57,6)
	≥ 3	46 (18)	45 (28,3)	125 (42,4)

Примечание – * категория соответствует наличию не более одного сопутствующего заболевания, кроме цирроза печени или хронической HCV инфекции.

Выявлены статистически значимые различия (критерий хи-квадрат) между индексами коморбидности по шкалам Чарлсон ($p < 0,001$) и Эликсхаузер ($p < 0,001$) в зависимости от стадии фиброза. Среди пациентов с циррозом печени/F4 у 18,6% (55/295) и у 42,4% (125/295) выявлено 3 и более балла по шкале Чарлсон и Эликсхаузер соответственно, в то время как у пациентов с отсутствием цирроза печени/F4 (стадии фиброза $\leq F3$) количество баллов 3 и более по шкалам коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер выявлено у 7,5% (31/414) и 22,0% (91/414) пациентов соответственно (критерий хи-квадрат, $p < 0,001$ для двух шкал коморбидности).

В результате попарной оценки индексов коморбидности в зависимости от стадии фиброза выявлены статистически значимые различия (критерий хи-квадрат) между стадиями фиброза $\leq F2$ и F4 (шкала Чарлсон, $p_{adj} = 0,001$; шкала Эликсхаузер, $p_{adj} < 0,001$), а также между стадиями фиброза F3 и F4 (шкала Чарлсон, $p_{adj} = 0,002$; шкала Эликсхаузер, $p_{adj} = 0,009$), и между стадиями фиброза F2 и F3 для шкалы Эликсхаузер ($p_{adj} = 0,02$), но не для шкалы Чарлсон ($p_{adj} = 0,876$).

На рисунке 1 представлено распределение баллов коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия HCV-ассоциированного цирроза печени/F4 с учетом возрастной группы.



Возрастные группы представлены столбцами; более темные оттенки соответствуют большему количеству баллов коморбидности.

Рисунок 1. – Распределение пациентов по баллам коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер в зависимости от стадий фиброза или наличия цирроза печени

Как следует из рисунка 1, среди пациентов с циррозом печени/F4 доля пациентов с большими баллами коморбидности выше по сравнению с пациентами со стадиями фиброза F3 и \leq F2 в пределах одинаковых возрастных групп.

Выполнен анализ структуры коморбидности по шкале Чарлсон и Эликсхаузер в зависимости от стадий фиброза и наличия цирроза печени. Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости* заболеваний периферических кровеносных сосудов (23,7%; $p_{adj} < 0,001$), сахарного диабета без осложнений (14,2%; $p_{adj} < 0,001$), сахарного диабета вне

* В скобках указана частота встречаемости у пациентов с циррозом печени/F4.

зависимости от наличия осложнений (17,6%; $p_{adj} < 0,001$), а также язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (6,4%; $p_{adj} = 0,003$) в зависимости от стадии фиброза печени – наибольшая частота встречаемости вышеуказанных заболеваний наблюдается у пациентов с циррозом печени/F4 (по критериям шкалы Чарлсон). Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости нарушений сердечного ритма (8,8%; $p_{adj} = 0,024$), заболеваний периферических кровеносных сосудов (23,7%; $p_{adj} < 0,001$), артериальной гипертензии как без осложнений (21,7%; $p_{adj} = 0,002$), так и с высоким риском осложнений (30,8%; $p_{adj} < 0,001$), сахарного диабета без осложнений (13,6%; $p_{adj} < 0,001$) и сахарного диабета без учета наличия осложнений (17,6%; $p_{adj} < 0,001$), коагулопатий (0,0%; $p_{adj} = 0,045$) и ожирения (13,2%; $p_{adj} = 0,003$) в зависимости от стадии фиброза печени (по критериям шкалы Эликсхаузер).

Противовирусное лечение HCV-ассоциированного цирроза печени

В анализ результатов лечения в зависимости от используемого вида противовирусного лечения включены 360 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени/F4, а также со стадией фиброза F3, получавших противовирусное лечение ЛСППД (86,9%; 313/360) или ПегИФН в сочетании с рибавирином (13,1%; 47/360). Среди пациентов с лечением ЛСППД схема софосбувир/ледипасвир ± рибавирин применялась у 199/313 (63,6%), а схема софосбувир + даклатасвир ± рибавирин – у 114/313 (36,4%) пациентов. Для оценки роли возраста, пола и индексов коморбидности как потенциальных предикторов эффективности противовирусного лечения, с учетом наличия статистически значимых различий в данных признаках между группами сравнения была построена модель множественной логистической регрессии. В качестве предикторов в модель были включены возраст, пол, индексы коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер (1-2 или ≥ 3) и вид противовирусного лечения (таблица 2).

Согласно таблице 2, по результатам множественной логистической регрессии, только вид противовирусного лечения статистически значимо влиял на результат лечения: лечение ЛСППД ассоциировано с большей вероятностью достижения устойчивого вирусологического ответа ($p < 0,001$, скорректированное отношение шансов (ОШ) 71,7 (95% ДИ 27,7–212,4).

Таблица 2. – Результаты множественной логистической регрессии для оценки влияния схемы на результат противовирусного лечения

Предиктор	B	Стандартная ошибка (SE)	p	ОШ	95% ДИ ОШ
Схема лечения: ЛСППД	4,272	0,515	<0,001	71,66	27,7–212,4
Возраст, лет	0,021	0,022	0,331	1,02	0,98–1,07
Пол: мужской	0,201	0,524	0,701	1,22	0,45–3,58
Индекс Чарлсон: 1–2	–0,065	0,876	0,941	0,94	0,15–4,88
Индекс Эликсхаузер: 1–2	0,221	0,609	0,717	1,25	0,37–4,14

Изучены результаты противовирусного лечения с применением ЛСППД у 192/518 (37,1%) пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени/F4, у 121/518 (23,3%) пациентов со стадией фиброза печени F3, у 205/518 (39,6%) пациентов со стадиями фиброза печени F2 и менее. Противовирусное лечение схемой софосбувир/ледипасвир ± рибавирин проводилось у 321/518 (62%), схемой софосбувир + даклатасвир ± рибавирин – у 197/518 (38,0%). Статистически значимые различия в вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа в зависимости от наличия или отсутствия цирроза/F4 или стадии фиброза печени F3 не выявлены (точный критерий Фишера, $p = 0,057$).

Пациенты исследуемой выборки были дополнительно разделены на две группы в зависимости от наличия (23,6%; 122/518) или отсутствия (76,4%; 396/518) портальной гипертензии. Сравнение результатов противовирусного лечения в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии представлено в таблице 3.

Таблица 3. – Сравнение результатов противовирусного лечения в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии

Результат лечения, % (95% ДИ), n	Отсутствие портальной гипертензии, n = 396	Портальная гипертензия, n = 122	p
УВО	99,0% (97,4–99,7%); 392/396	94,3% (88,5–97,7%); 115/122	0,005
Отсутствие УВО	1,0% (0,3–2,6%); 4/396	5,7% (2,3–11,5%); 7/122	

Как следует из таблицы 3, выявлены статистически значимые различия в частоте достижения устойчивого вирусологического ответа в зависимости от наличия или отсутствия портальной гипертензии: вероятность отсутствия устойчивого вирусологического ответа у пациентов с портальной гипертензией по сравнению с пациентами без портальной гипертензии выше в 5,94 раз (95% ДИ 1,48–28,14; точный критерий Фишера, $p = 0,005$).

В таблице 4 представлены результаты достижения УВО у пациентов с противовирусным лечением схемой софосбувир + даклатасвир ± рибавирин в зависимости стадий фиброза печени (наличия цирроза печени) и генотипов HCV.

Выявлены статистически значимые различия в вероятности неэффективности противовирусного лечения у пациентов с генотипом 3 по сравнению с не генотипом 3 (генотипы 1 и 2) у пациентов с циррозом/F4 и у пациентов со стадией фиброза печени F3 (ОШ 15,67 (95% ДИ 1,09–298,49); точный критерий Фишера, $p = 0,02$).

Таблица 4. – Результаты достижения УВО у пациентов с противовирусным лечением схемой софосбувир + даклатасвир ± рибавирин в зависимости стадий фиброза печени (наличия цирроза печени) и генотипов HCV

Результат лечения	Генотип	Стадии фиброза \leq F2, n = 83	Стадия фиброза F3, n = 45	Цирроз печени/F4, n = 69
УВО, % (95% ДИ), n	1	100% (87,2–100%); 27/27	100% (85,2–100%); 23/23	100% (90,3–100%); 36/36
	2	100% (76,8–100%); 14/14	100% (29,2–100%); 3/3	100% (63,1–100%); 8/8
	3	97,6% (87,4–99,9%); 41/42	89,5% (66,7–98,7%); 17/19	92,0% (74,0–99,0%); 23/25

Анализ результатов лечения ЛСПД в зависимости от длительности лечения сверх рекомендуемого клиническим протоколом

Продолжительность противовирусного лечения у пациентов, получавших ЛСПД с планируемой длительностью 12 недель на момент начала лечения, была увеличена у 54/518 (10,4%) пациентов, в том числе у 13/54 (24,1%) пациентов, получавших лечение схемой софосбувир + даклатасвир ± рибавирин, и у 41/54 (75,9%) пациентов, получавших лечение схемой софосбувир/ледипасвир ± рибавирин. Продолжительность лечения была увеличена с 12 недель: до 16 недель – у 22/54 (40,7%) пациентов, до 24 недель – у 31/54 (57,4%) и до 28 недель – у 1/54 (1,9%) пациентов. Среди пациентов с пролонгированием противовирусного лечения УВО констатирован у 100% (95% ДИ 93,4–100%; 54/54).

Вероятность достижения УВО среди пациентов со стадиями фиброза \leq F2 составила 99,5% (191/192) и 100% (13/13) без пролонгирования и с пролонгированием схемы лечения соответственно. Вероятность достижения УВО среди пациентов с циррозом/F4 или стадией фиброза печени F3 составила 96,3% (262/272) и 100% (41/41) без пролонгирования и с пролонгированием схемы лечения соответственно.

Большинство случаев неэффективности противовирусного лечения (10 из 11) наблюдалось среди пациентов с выраженными стадиями фиброза и отсутствием пролонгирования схемы. Тем не менее статистически значимые различия в результатах лечения в зависимости от наличия или отсутствия увеличения длительности свыше 12 недель не были выявлены ни у пациентов с циррозом/F4 или стадией фиброза печени F3 (точный критерий Фишера, $p = 0,37$), ни у пациентов со стадиями фиброза печени \leq F2 (точный критерий Фишера, $p = 1$).

Прогнозирование вероятности портальной гипертензии у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом/F4 или стадией фиброза печени F3

Общее количество пациентов в анализе предикторов портальной гипертензии – 370. Выборка обучения моделей включала 260 пациентов, выборка контроля – 110 пациентов (70,3% и 29,7% от всех пациентов в анализе соответственно). Пациенты в данных выборках были сопоставимы по полу, возрасту и основным клинико-лабораторным показателям. На основании данных выборки обучения были построены модели логистической регрессии для предикции вероятности портальной гипертензии.

Статистически значимые предикторы (возраст, скорость сдвиговой волны в печени, длина и ширина селезенки, гепатомегалия, содержание тромбоцитов, лейкоцитов, билирубина, индексы коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер) по результатам простой логистической регрессии были включены в состав мультивариантной модели, которая затем редуцировалась пошаговым алгоритмом добавления–исключения на базе минимизации байесовского информационного критерия – из итоговой мультивариантной модели были исключены ширина селезенки, гепатомегалия, содержание лейкоцитов и билирубина, индексы коморбидности. Итоговая мультивариантная модель логистической регрессии, включавшая скорость сдвиговой волны в печени (ARFI), возраст, длину селезенки, содержание тромбоцитов, сравнивалась в способности прогнозирования с унивариантной моделью, включавшей только скорость сдвиговой волны в печени (ARFI) в качестве предиктора. Значение коэффициента детерминации МакФаддена для мультивариантной модели существенно выше, чем для модели только с включением скорости сдвиговой волны (0,42 против 0,18 соответственно), что может указывать на большую долю объясненной вариации зависимой переменной мультивариантной моделью.

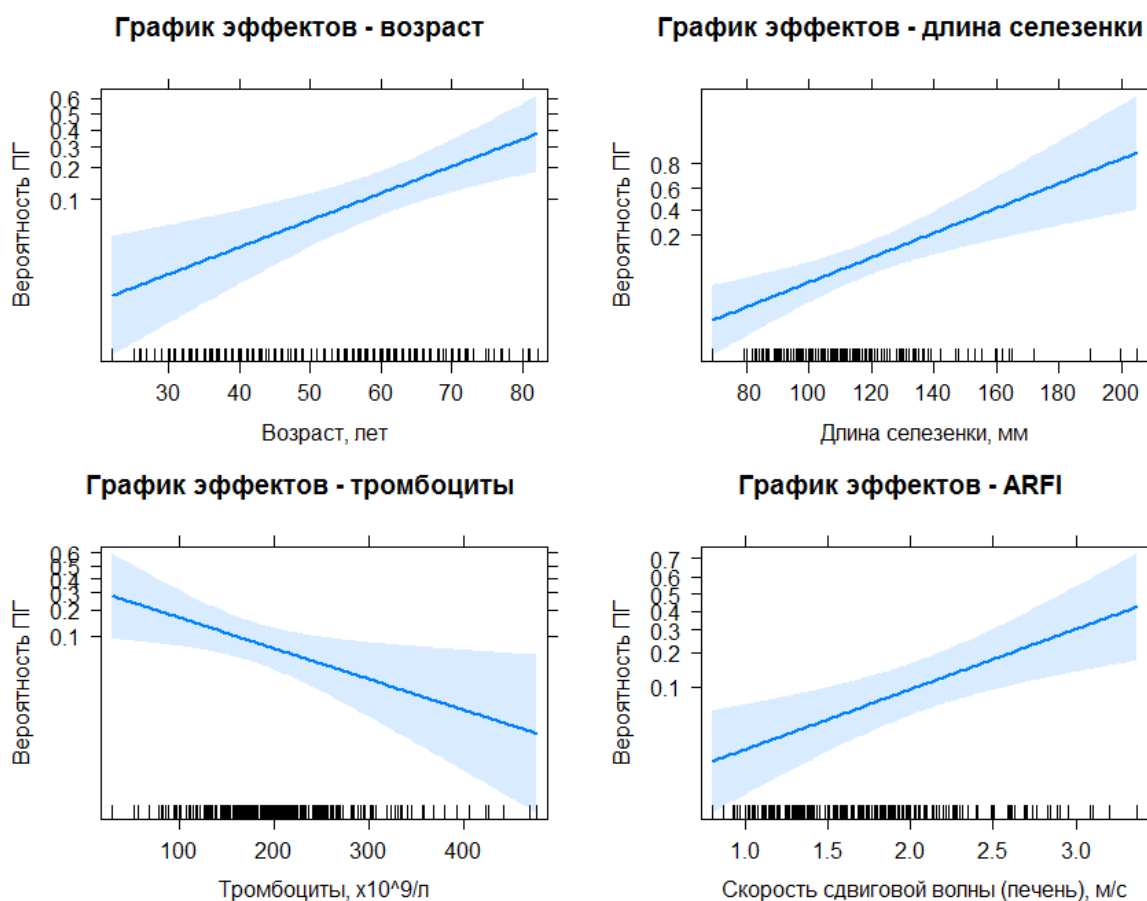
Уравнение регрессии для мультивариантной модели представлено формулой 1.

$$y = -11,115 + 0,06 \times [\text{возраст, лет}] + 0,054 \times [\text{длина селезенки}] - 0,012 \times [\text{уровень тромбоцитов, } 10^9/\text{л}] + 1,082 \times [\text{скорость сдвиговой волны, мм}]; \quad (1)$$

$$p (\text{вероятность портальной гипертензии}) = \exp(y) / (1 + \exp(y))$$

На рисунке 2 представлены эффекты предикторов, включенных в итоговую мультивариантную модель, на вероятность портальной гипертензии.

Чувствительность итоговой мультивариантной модели составила 80,0%, специфичность – 87,8%; чувствительность унивариантной модели с включением только скорости сдвиговой волны составила 50%, специфичность – 87,8%.



Закрашенные области соответствуют 95% доверительным интервалам.

Рисунок 2. – Эффекты предикторов, включенных в итоговую мультивариантную модель, на вероятность портальной гипертензии

Скользкий контроль моделей по 10 блокам с 10 000 повторов указывает на плохую обобщающую способность унивариантной модели с включением только скорости сдвиговой волны ($\kappa = 0,14$) и умеренную – для мультивариантной модели ($\kappa = 0,48$). Валидация на выборке тестирования указывает на лучшую производительность мультивариантной модели прогнозирования вероятности портальной гипертензии по сравнению с моделью, основанной только на оценке скорости сдвиговой волны в печени (AUC 93,3% и 81,7% соответственно; сравнение ROC-кривых методом бутстрепа, $p = 0,024$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Выявлены статистически значимые различия в индексах коморбидности Чарлсон и Эликсхаузер в зависимости от стадии фиброза печени или наличия цирроза печени. Пациенты с HCV-ассоциированным циррозом печени характеризуются большим количеством коморбидных

состояний по сравнению с пациентами со стадиями фиброза F2 и менее (шкала Чарлсон – $p < 0,001$; шкала Эликсхаузер – $p < 0,001$), а также по сравнению с пациентами со стадией фиброза F3 (шкала Чарлсон – $p = 0,001$; шкала Эликсхаузер – $p = 0,002$). Выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости заболеваний периферических кровеносных сосудов ($p_{adj} < 0,001$), сахарного диабета без осложнений (и сахарного диабета вне зависимости от наличия осложнений) ($p_{adj} < 0,001$), язвы желудка и двенадцатиперстной кишки ($p_{adj} = 0,003$), нарушений сердечного ритма ($p_{adj} = 0,024$), артериальной гипертензии (без осложнений, $p_{adj} = 0,002$; с высоким риском осложнений, $p_{adj} < 0,001$), а также ожирения ($p_{adj} = 0,003$) в зависимости от стадии фиброза печени. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов с циррозом печени являются: артериальная гипертензия (неосложненная – 21,7%, с высоким риском осложнений – 30,8%), заболевания периферических сосудов (23,7%), сахарный диабет (17,6%), ожирение (13,2%), нарушения сердечного ритма (8,8%), а также язва желудка и двенадцатиперстной кишки (6,4%) [3,7].

2. Вероятность устойчивого вирусологического ответа у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени при использовании лекарственных средств прямого противовирусного действия значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими противовирусное лечение ПегИФН в сочетании с рибавирином (критерий хи-квадрат, $p < 0,001$; вне зависимости от пола, возраста и коморбидности пациентов ОШ составило 71,7 (95% ДИ 27,7–212,4). Вероятность отсутствия устойчивого вирусологического ответа у пациентов с портальной гипертензией в 5,94 (95% ДИ 1,48–28,14) раза выше по сравнению с пациентами без портальной гипертензии (точный критерий Фишера, $p = 0,005$). Среди пациентов с генотипом 3 HCV статистически значимые различия в результатах лечения схемой софосбувир + даклатасвир ± рибавирин выявлены только при наличии цирроза/F4 или стадии фиброза печени F3 (точный критерий Фишера, $p = 0,02$; ОШ 15,67 (95% ДИ 1,09–298,49)) [1, 2, 4, 5, 10–15, 17].

3. Не выявлены статистически значимые различия в результатах лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия в зависимости от наличия или отсутствия пролонгирования схемы (УВО среди пациентов с циррозом/F4 или стадией фиброза печени F3: 96,3% (262/272) у пациентов без пролонгирования против 100% (41/41) у пациентов с пролонгированием схемы, точный критерий Фишера, $p = 1$; УВО среди пациентов со стадиями фиброза $\leq F2$: 99,5% (191/192) у пациентов без пролонгирования против 100% (13/13) у пациентов с пролонгированием схемы, точный критерий Фишера, $p = 0,37$). Ни у одного из пациентов с пролонгированием схемы противовирусного лечения не был выявлен рецидив заболевания [8, 9].

4. Скорость сдвиговой волны в печени по результатам эластографии является независимым предиктором портальной гипертензии у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени. Использование дополнительных клинико-лабораторных показателей (длина селезенки, содержание тромбоцитов, возраст пациента) в составе мультивариантной модели повышает качество прогнозирования вероятности портальной гипертензии у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени или выраженным фиброзом печени (чувствительность унивариантной модели 50,0% по сравнению с чувствительностью 80,0% для мультивариантной модели; $p = 0,024$) [6, 16].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. У пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени следует осуществлять целенаправленный поиск сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, ожирения, заболевания периферических кровеносных сосудов, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки), утяжеляющих течение основного заболевания.

2. Лекарственные средства прямого противовирусного действия должны быть рекомендованы в качестве стандарта противовирусного лечения у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени. Необходимо обязательное проведение скрининга портальной гипертензии, а также целесообразно определение генотипа вируса.

3. Пациентам с циррозом печени и длительностью противовирусного лечения 12 недель пролонгирование противовирусного лечения существенно не влияет на вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа.

4. Разработанный метод определения ранних признаков портальной гипертензии (скорость сдвиговой волны, длина селезенки, содержание тромбоцитов, возраст пациента) может быть использован в практическом здравоохранении у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени и выраженным фиброзом печени ($\geq F3$ по METAVIR).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в научных журналах**

1. Эволюция лечения хронического вирусного гепатита С / Д. Е. Данилов, Н. П. Малич, С. С. Мовчанский, Д. В. Литвинчук, И. А. Карпов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – № 1. – С. 28–31.
2. Литвинчук, Д. В. Этиотропная терапия лекарственными средствами прямого противовирусного действия у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – № 2. – С. 128–134.
3. Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, Н. В. Соловей, И. А. Карпов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 284–295.
4. Эффективность лечения хронического гепатита С лекарственными средствами прямого действия / Д. Е. Данилов, Д. В. Литвинчук, Д. А. Виноградова, А. В. Матвеев, И. А. Карпов // Здоровоохранение. – 2018. – № 10. – С. 52–56.
5. Литвинчук, Д. В. Результаты противовирусного лечения лекарственными средствами прямого действия у пациентов с циррозом печени в исходе хронической ВГС-инфекции / Д. В. Литвинчук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 25–38.
6. Литвинчук, Д. В. Прогнозирование риска портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3, № 1. – С. 55–60.
7. Литвинчук, Д. В. Сопутствующие заболевания у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. В. Литвинчук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 381–390.
8. Литвинчук, Д. В. Анализ результатов лечения пациентов с хронической ВГС инфекцией пролонгированными схемами софосбувир/ледипасвир и софосбувир + даклатасвир / Д. В. Литвинчук, И. А. Карпов, Д. Е. Данилов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 364–372.
9. Карпов, И. А. Неэффективность противовирусного лечения хронической ВГС инфекции лекарственными средствами прямого действия: клинические аспекты проблемы / И. А. Карпов, Д. В. Литвинчук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 346–354.
10. Литвинчук, Д. В. Влияние цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы на результаты противовирусного лечения хронической ВГС-

инфекции / Д. В. Литвинчук // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 446–455.

Материалы съездов, конференций

11. Литвинчук, Д. В. Противовирусное лечение ВГС-инфекции лекарственными средствами прямого действия у пациентов с вирусассоциированным циррозом печени / Д. В. Литвинчук // Инновации в медицине и фармации – 2018 : сб. материалов дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 4 нояб. 2018 г. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – С. 260–264.

12. Матвеевко, А. В. Сравнительная эффективность терапии хронического гепатита С схемами лекарственных средств прямого действия / А. В. Матвеевко, Д. А. Виноградова, Д. В. Литвинчук // Инновации в медицине и фармации – 2018 : сб. материалов дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, Минск, 4 нояб. 2018 г. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. – Минск, 2018. – С. 90–94.

13. Эффективность применения лекарственных средств прямого противовирусного действия у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Д. Е. Данилов, Д. В. Литвинчук, И. А. Карпов // Мечниковские чтения – 2018. Актуальные проблемы парентеральных инфекций : материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию каф. инфекционных болезней Харьковского нац. мед. ун-та, Харьков, 17–18 мая 2018 г. / Харьк. нац. мед. ун-т ; редкол. : В. М. Козько [и др.]. – Харьков, 2018. – С. 71–72.

14. Литвинчук, Д. В. Противовирусное лечение хронической ВГС-инфекции у пациентов с циррозом печени / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, И. А. Карпов // Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы : материалы XII Всерос. науч.-практ. конф., Москва, 19–20 сент. 2019 г. – М., 2019. – С. 49–50.

Инструкции по применению

15. Алгоритм лечения вирусного гепатита С лекарственными средствами прямого действия : инструкция по применению № 036-0517, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.05.2017 / Д. Е. Данилов, С. П. Лукашик, И. А. Карпов, Д. В. Литвинчук. – Минск, 2017. – 18 с.

16. Метод определения вероятности портальной гипертензии у пациента с хроническим гепатитом С и (или) циррозом печени : инструкция по применению № 101-0719, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 06.09.2019 / Д. В. Литвинчук, Д. Е. Данилов, С. П. Лукашик, И. А. Карпов. – Минск, 2019. – 6 с.

Клинические протоколы

17. Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С : клин. протокол, утв. Постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь № 19 от 19.03.19 / И. А. Карпов, В. М. Семенов, В. М. Цыркунов, А. А. Ключарева, Е. Л. Красавцев, Д. Е. Данилов, С. П. Лукашик, Д. В. Литвинчук, Н. С. Ивкова, М. Г. Козаченко. – Минск, 2019. – 30 с.

РЭЗІЮМЭ**Літвінчук Дзмітрый Вадзімавіч****Значэнне партальнай гіпертэнзіі і камарбіднасці ў эфектыўнасці супрацьвіруснага лячэння ў пацыентаў з HCV-асацыяваным цырозам печані**

Ключавыя словы: цыроз печані, партальная гіпертэнзія, супрацьвіруснае лячэнне, камарбіднасць, вірус гепатыту С.

Мэта даследавання: вызначыць структуру камарбіднасці пры HCV-асацыяваным цырозе печані і выявіць уплыў партальнай гіпертэнзіі на эфектыўнасць лячэння лекавымі сродкамі прамога супрацьвіруснага дзеяння ў дадзенай групе пацыентаў.

Метады даследавання: клінічныя (ацэнка клінічных праяў асноўнага і спадарожных захворванняў, ацэнка цяжкасці захворвання), імуналагічныя (вызначэнне антыгенаў і антыцелаў), малекулярна-біялагічныя (вызначэнне генатыпу, выяўленне і колькаснае вызначэнне РНК віруса гепатыту С), статыстычныя (статыстычны аналіз атрыманых дадзеных).

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Упершыню праведзена комплексная ацэнка спадарожных захворванняў у пацыентаў з HCV-асацыяваным цырозам печані з выкарыстаннем стандартызаваных шкал камарбіднасці, выяўлена ўзаемасувязь спадарожных захворванняў і наяўнасці цырозу печані, устаноўлена структура камарбіднасці ў дадзеных пацыентаў. Выяўлена роля партальнай гіпертэнзіі і генатыпу 3 віруса як фактараў неэфектыўнасці лячэння HCV-асацыяванага цырозу печані лекавымі сродкамі прамога супрацьвіруснага дзеяння. Устаноўлена роля эластаграфіі печані метадам зрушальнай хвалі ў дыягностыцы партальнай гіпертэнзіі. Упершыню распрацаваны і валідзіраваны метады прагназавання верагоднасці партальнай гіпертэнзіі ў пацыентаў з HCV-асацыяваным цырозам печані або стадыяй фіброзу печані F3.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: правядзенне комплекснай ацэнкі цяжару HCV-асацыяванага цырозу печані з улікам спадарожных захворванняў; вызначэнне партальнай гіпертэнзіі і генатыпу 3 HCV як фактараў неэфектыўнасці супрацьвіруснага лячэння; вызначэнне верагоднасці партальнай гіпертэнзіі з прымяненнем прапанаванага метаду.

Вобласць ужывання: інфекцыйныя хваробы, гепаталогія, гастрэнтэралогія.

РЕЗЮМЕ**Литвинчук Дмитрий Вадимович****Значение портальной гипертензии и коморбидности в эффективности противовирусного лечения у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени**

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, противовирусное лечение, коморбидность, вирус гепатита С.

Цель исследования: определить структуру коморбидности при HCV-ассоциированном циррозе печени и выявить влияние портальной гипертензии на эффективность лечения лекарственными средствами прямого противовирусного действия у данной категории пациентов.

Методы исследования: клинические (оценка клинических проявлений основного и сопутствующих заболеваний, оценка тяжести заболевания), иммунологические (определение антигенов и антител), молекулярно-биологические (определение генотипа, выявление и количественное определение РНК вируса гепатита С), статистические (статистический анализ полученных данных).

Полученные результаты и их новизна. Впервые проведена комплексная оценка сопутствующих заболеваний у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени с использованием стандартизированных шкал коморбидности, выявлена взаимосвязь сопутствующих заболеваний и наличия цирроза печени, установлена структура коморбидности у данных пациентов. Выявлена роль портальной гипертензии и генотипа 3 вируса как факторов неэффективности лечения HCV-ассоциированного цирроза печени лекарственными средствами прямого противовирусного действия. Установлена роль эластографии печени методом сдвиговой волной в диагностике портальной гипертензии. Впервые разработан и валидирован метод прогнозирования вероятности портальной гипертензии у пациентов HCV-ассоциированным циррозом печени или стадией фиброза печени F3.

Рекомендации по использованию: проведение комплексной оценки тяжести HCV-ассоциированного цирроза печени с учетом сопутствующих заболеваний; определение портальной гипертензии и генотипа 3 HCV как факторов неэффективности противовирусного лечения; определение вероятности портальной гипертензии с применением предложенного метода.

Область применения: инфекционные болезни, гепатология, гастроэнтерология.

SUMMARY

Litvinchuk Dzmitriy Vadzimavich

The role of portal hypertension and comorbidity in efficacy of antiviral therapy in patients with HCV-associated liver cirrhosis

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, antiviral treatment, comorbidity, hepatitis C virus.

Aim of the study: to establish the structure of comorbidity in HCV-associated liver cirrhosis and to establish the effect of portal hypertension on the efficacy of the treatment with direct-acting antivirals in this category of patients.

Methods: clinical (assessment of the clinical manifestations of the main and co-existing diseases, assessment of the severity of the disease), immunological (detection of antigens and antibodies), molecular biological (identification of genotype, detection and quantification of hepatitis C virus RNA), statistical (statistical analysis of the obtained data).

Scientific results and their novelty. For the first time, using standardized comorbidity scales, a comprehensive assessment of the comorbidity of HCV-associated liver cirrhosis was performed, the relationship of co-existing conditions and the presence of liver cirrhosis was revealed, and the structure of comorbidity in these patients was established. In patients with liver cirrhosis who received direct-acting antivirals, the role of portal hypertension and genotype 3 as factors of treatment failure was revealed. The role of shear-wave elastography in the diagnosis of portal hypertension has been established. For the first time, portal hypertension prediction method in patients with HCV associated cirrhosis or F3 stage of liver fibrosis was developed and validated.

Recommendation for the practical use: a comprehensive assessment of the severity of the HCV-associated liver cirrhosis; assessment of portal hypertension and genotype 3 HCV as factors of treatment failure; determining the probability of portal hypertension using the proposed method.

Field of application: infectious diseases, hepatology, gastroenterology.

Подписано в печать 16.01.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,3. Тираж 60 экз. Заказ 24.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.