

Прогностические факторы неблагоприятных исходов хронического гепатита С

С.Е. Щаницына, Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, А.Л. Филатова, Н.А. Мухин

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Цель. Изучение факторов риска, частоты и скорости развития неблагоприятных исходов хронического гепатита С (ХГС), в том числе цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), криоглобулинемического васкулита (КГВ) и В-клеточной лимфомы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 824 больных ХГС, обследованных в клинике имени Е.М. Тареева с 2010 по 2016 гг. Возможные предикторы неблагоприятных исходов оценивали с помощью одно- и многофакторного анализа.

Результаты. Частота ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК, тяжелого КГВ и В-клеточной лимфомы составила 39,1%, 14,0%, 2,8%, 5,2% и 1,2%, соответственно, а частота развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК, взвешенная по полу и возрасту, — 22,5%, 8,0% и 1,5%. Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС равнялась 1,5%, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных ЦП — 2,9% и 1,0%, соответственно. Независимыми факторами риска развития ЦП у больных ХГС были избыточная масса тела/ожирение (отношение шансов [ОШ] 1,43), иммуносупрессивная терапия (ОШ 1,67), сахарный диабет 2 типа (ОШ 2,03), отсутствие противовирусной терапии (ОШ 2,15), употребление алкоголя (ОШ 2,34), длительность инфекции ≥ 20 лет (ОШ 2,74) и отсутствие устойчивого вирусологического ответа (ОШ 2,98). Независимые факторы риска развития декомпенсации ЦП включали в себя сахарный диабет 2 типа (ОШ 1,47), употребление алкоголя (ОШ 1,53), отсутствие противовирусной терапии (ОШ 2,36) и устойчивого вирусологического ответа (ОШ 1,94). Независимым предиктором развития ГЦК при ЦП был эпизод декомпенсации (ОШ 3,99), а независимыми факторами риска КГВ тяжелого течения — генотип вируса 1b (ОШ 1,66) и отсутствие противовирусной терапии (ОШ 3,31).

Заключение. Для оценки риска развития ЦП, декомпенсации ЦП и ГЦК рекомендуется использовать разработанные балльные шкалы. Фактором, более чем в 2-3 раза увеличивающим риск развития ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК и КГВ тяжелого течения у больных ХГС, является отсутствие противовирусной терапии.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, цирроз печени, декомпенсированный цирроз печени, гепатоцел-*

люлярная карцинома, криоглобулинемический васкулит, В-клеточная лимфома, предикторы.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (1), 27-34.

Одной из задач, изложенных в Глобальной стратегии ВОЗ по проблеме вирусных гепатитов (2016 г.), является сокращение смертности от гепатитов на 65% к 2030 г. [1]. Смертность больных хроническим гепатитом С (ХГС) в основном связана с формированием цирроза печени (ЦП) и его осложнений, в том числе гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), поэтому предотвращение данных исходов позволит улучшить прогноз больных ХГС, а также уменьшить экономические затраты на ведение таких пациентов.

По данным ВОЗ, в 2017 г. в мире насчитывался 71 млн больных ХГС, при этом около 400 000 человек ежегодно умирают от болезней печени, связанных с HCV-инфекцией, включая ЦП и ГЦК [1]. В России истинная распространенность ХГС неизвестна. Маркеры HCV-инфекции определяются у 4,1% взрослого населения Российской Федерации (РФ), что составляет 4,9 млн больных [2]. По мнению отечественных экспертов расчетное число HCV-инфицированных составляет 6,9–9,7 млн человек [3]. В условиях высокой распространенности противовирусной терапии следует ожидать роста числа далеко зашедших форм ХГС, таких как ЦП и ГЦК, а также HCV-ассоциированных заболеваний, в том числе криоглобулинемического васкулита (КГВ) и В-клеточной лимфомы. В США общее число больных HCV-индуцированной ГЦК за 10 лет увеличилось более чем в 2 раза (с 37697 в 1999 г. до 86765 в 2010 г.) и по прогнозам будет продолжать расти [4]. По оценкам исследования глобального бремени болезней смертность, связанная с гепатитом С, во всем мире составила 333 000 случаев в 1990 г., 499 000 — в 2010 г. и 704 000 — в 2013 г. [5]. Частично смертность при ХГС обусловлена развитием внепеченочных проявлений, а именно тяжелых форм КГВ, при которых смертность достигает 20–80% [6]. Социально-экономическое бремя ХГС в России чрезвычайно велико: неутешительные эпидемиологические показатели тесно связаны с экономическими потерями государства. По самым скромным

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

подсчетах финансовые потери, связанные с неблагоприятными исходами ХГС, составили 40 млрд руб (83% всех экономических потерь от гепатита С в РФ в 2010 г.) [7]. Приведенные данные определяют актуальность изучения факторов риска неблагоприятного течения, так как их модификация теоретически позволит улучшить клинические исходы больных с ХГС.

Целью исследования было изучение прогностических факторов неблагоприятных исходов ХГС, таких как ЦП, в том числе, декомпенсированный, ГЦК, КГВ и В-клеточная лимфома.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 862 больных ХГС в возрасте 18 лет и старше, обследованных с 2010 г по 2016 г. в гепатологическом отделении клиники им. Е.М. Тареева. Диагноз ХГС устанавливался на основании типичных клинических признаков и наличия HCV RNA в сыворотке крови на протяжении 6 месяцев и более. Критериями исключения были наличие другой причины хронической болезни печени (холестатические заболевания, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, активная HBV-инфекция [HBsAg+], сочетанная дельта-инфекция, метастатическое поражение, эхинококкоз печени), беременность и перенесенная трансплантация печени.

У всех больных оценивали следующие возможные факторы риска (ФР): демографические показатели (возраст в момент заражения, пол, длительность инфекции), путь заражения, генотип вируса, злоупотребление алкоголем, индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет (СД) 2 типа, факт проведения иммуносупрессивной терапии, противовирусная терапия и наличие устойчивого вирусологического ответа (УВО). За начало инфицирования принимался эпизод гемотрансфузии, инъекционной наркомании или донорства в анамнезе; при отсутствии этих факторов учитывалось первое указание в анамнезе на инвазивную процедуру — операцию, татуировку, стоматологическое вмешательство.

Диагноз цирроза печени устанавливали на основании выявления портальной гипертензии (ПГ; расширение вен передней брюшной стенки, расширение вен портальной системы, спленомегалия, асцит, наличие варикозно-расширенных вен пищевода [ВРПВ] и желудка), синдрома печеночно-клеточной недостаточности (желтуха, снижение уровней альбумина, протромбинового индекса, холинэстеразы) и печеночной энцефалопатии (астериксис, инверсия сна, проба Рейтана, психические нарушения). В ряде случаев диагноз ЦП был подтвержден данными биопсии (16/322, 5%) и/или эластометрии печени (119/322, 37%). ЦП определяли как компенсированный при отсутствии следующих осложнений: асцит, кровотечение из ВРПВ, печеночная энцефалопатия, желтуха, тяжелые инфекционные осложнения (спонтанный бактериальный перитонит, пневмония и др.), тромбоз воротной вены, гепато-ренальный синдром. При наличии одного или нескольких осложнений ЦП считали декомпенсированным независимо от того, отмечались ли эти осложнения в анамнезе или на момент обследования.

Диагноз ГЦК устанавливали в соответствии с современными рекомендациями Европейского общества по изучению печени: ГЦК диагностировали по данным биопсии печени и/или визуализирующих методов. Типичным признаком ГЦК считали накопление контрастного вещества в артериальную фазу и вымывание его в венозную фазу [8]. КГВ тяжелого течения диагностировали в случае криоваскулита с тяжелым органным поражением, включая

активный криоглобулинемический гломерулонефрит (остронефритический синдром/нефротический синдром, снижение функции почек), тяжелое поражение кожи (язвенно-некротический ангиит), тяжелое поражение периферической нервной системы с развитием двигательных нарушений, поражение легких (легочный фиброз), требующих назначения активной иммуносупрессивной терапии. При подозрении на В-клеточную лимфому (генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, М-градиент, высокий уровень ревматоидного фактора) диагноз подтверждался гематологами (биопсия лимфатических узлов, трепанобиопсия).

Для расчета скорости (ежегодной частоты) развития определенного исхода (ЦП, в том числе декомпенсированного, и ГЦК) мы применили следующую формулу: скорость (% в год) = $(R2-R1)/(t2-t1)$, где R1 — частота исхода во время первого учета (%), R2 — частота исхода во время второго учета (%), t1 — время первого учета (год), t2 — время второго учета (год). Время развития ЦП, декомпенсированного ЦП и ГЦК определяли как разницу между годом развития ЦП, первого эпизода декомпенсации или ГЦК, с одной стороны, и годом выявления ХГС или установления диагноза ЦП — с другой стороны. Чтобы объективизировать данные, мы определили медиану, 25 и 75 перцентили времени развития исходов, что позволило оценить 50% наиболее распространенных результатов, уменьшить возможное их смещение, связанное с крайними и пропущенными данными.

Для статистической обработки данных использовали программы Microsoft Office Excel 13 и IBM SPSS Statistics 21. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При несоответствии нормальному распределению для анализа количественных признаков определяли групповую медиану и квартили (25-75 перцентили). Качественные признаки представлены в абсолютных значениях и процентах. При сравнении групп по количественным признакам применяли методы непараметрической статистики: U-критерий Манна-Уитни (двусторонний тест) для двух выборок и критерий Краскала-Уоллиса для трех и более выборок. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью таблиц сопряженности и критерия χ^2 Пирсона (двусторонний тест, точный критерий Фишера при числе наблюдений менее 5). Для определения оптимальных пограничных значений непрерывных переменных использовали анализ чувствительности и специфичности при построении ROC-кривых. Для выявления взаимосвязи количественных и порядковых признаков применяли непараметрические методы корреляционного анализа Спирмена (до 0,3 — слабая, 0,3-0,7 — умеренная, 0,7-1,0 — сильная). Для номинальных признаков оценивали меру сопряженности: значимость оценивали по критерию χ^2 Пирсона, силу связи — по критерию сопряженности для сравнения номинальных признаков и критерию эта-квадрат (η^2) для оценки связи между количественными и номинальными признаками. Для параметров, выявленных при однофакторном анализе, проводился многофакторный анализ методом бинарной логистической регрессии. Переменные включали в регрессию при значимости $p < 0,05$ при однофакторном анализе. Использовали метод принудительного включения с вероятностью включения 0,05 и вероятностью исключения 0,10 или более. Определяли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для создания балльных шкал проведен дискриминантный анализ с оценкой нормированных коэффициентов канонической дискриминантной функции прогностических факторов. Иерархия коэффициентов использовалась для их конверсии в целочисленные компоненты (баллы). Была подсчитана сумма баллов для

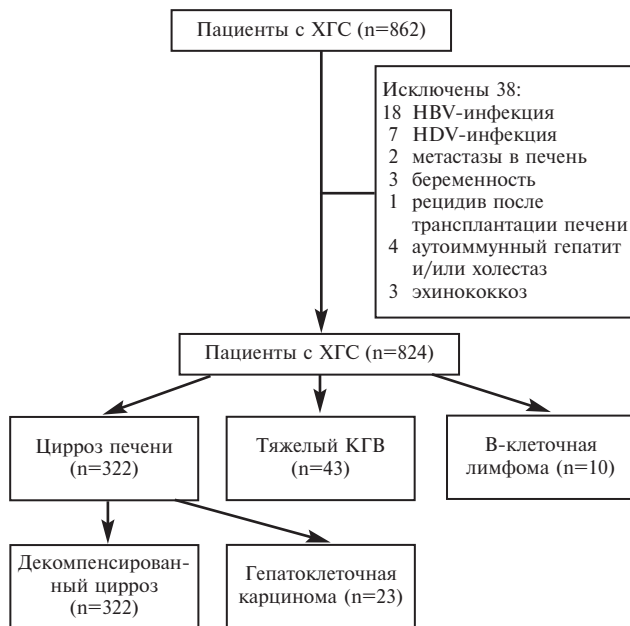


Рис. 1. Дизайн исследования

каждого больного и выполнен анализ ROC-кривых для определения наилучших пороговых значений.

Результаты

Частота неблагоприятных исходов у больных ХГС. Были проанализированы данные 862 больных ХГС; 38 из них были исключены из анализа (рис. 1). Среди оставшихся 824 больных ЦП выявлен у 322 (39,1%), декомпенсированный ЦП – у 115 (14,0%), ГЦК – у 23 (2,8%), КГВ тяжелого течения – у 43 (5,2%) и В-клеточная лимфома – у 10 (1,2%) (табл. 1). У 19 (2,3%) больных отмечалось

сочетание ЦП и КГВ, у 6 (0,7%) – ЦП и В-клеточной лимфомы, у 6 (0,7%) – КГВ и В-клеточной лимфомы.

Пациенты с ЦП были старше больных с F0-F3 стадией фиброза печени (медиана возраста – 53 и 41 год, соответственно; $p < 0,001$). Кроме того, среди пациентов с ЦП была выше доля женщин (53% и 46%, соответственно; $p = 0,038$). Для устранения неравномерности количества респондентов разного пола и возраста и для повышения репрезентативности выборки произведено взвешивание наблюдений в зависимости от пола и возраста. После взвешивания корреляция ЦП с возрастом сохранилась ($p < 0,001$ – при расчете критерия U Манна-Уитни; $p < 0,001$ – при регрессии), тогда как корреляция ЦП с женским полом оказалась незначимой ($p = 0,416$ – при регрессии, $p = 0,470$ – при расчете критерия Пирсона). Взвешенная по полу и возрасту частота ЦП составила 22,8%, декомпенсированного ЦП – 8,0%, ГЦК – 1,5%. Эти показатели с определенной погрешностью можно экстраполировать на российскую популяцию больных ХГС.

Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов у больных ХГС. Ежегодная частота развития ЦП у больных ХГС (F0-F3) составила 1,5%, декомпенсации ЦП у больных ЦП – 2,9%, ГЦК у больных ЦП – 1,0% (табл. 2).

Независимые факторы риска развития ЦП у больных ХГС. По данным многофакторного анализа независимыми факторами риска развития ЦП у больных ХГС (F0-F3) были избыточная масса тела/ожирение, иммуносупрессивная терапия, сахарный диабет 2 типа, отсутствие противовирусной терапии, злоупотребление алкоголем, длительность HCV-инфекции 20 лет и более и отсутствие устойчивого вирусологического ответа (рис. 2).

Независимые факторы риска развития декомпенсации у больных ЦП. Предикторами декомпенсации ЦП были

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика больных (n=824)

Параметры	Все больные (n=824)	ХГС F0-F3 (n=502)	Цирроз печени (n=322)	Декомп. ЦП (n=115)	Тяжелый КГВ (n=43)	В-лимфома (n=10)	ГЦК (n=23)
Возраст, лет	47 (36-56)	41 (33-51)	53 (45-61)	53 (46-62)	53 (44-62)	55 (48-61)	54 (50-65)
Мужчины, n (%)	422 (51)	272 (54)	150 (47)	53 (46)	13 (30)	1 (10)	14 (61)
ИМТ, кг/м ²	26 (23-29)	25 (23-28)	28 (25-31)	27 (25-31)	26 (23-29)	25 (22-32)	29 (26-31)
Путь заражения							
инвазивные процедуры	341 (41)	125 (39)	216 (43)	46 (40)	16 (37)	4 (40)	9 (39)
наркомания	99 (12)	79 (16)	20 (6)	7 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
гемотранфузия	158 (19)	77 (15)	81 (25)	28 (25)	11 (26)	4 (40)	3 (13)
Возраст заражения, лет	25 (20-33)	25 (19-33)	26 (20-34)	26 (21-34)	27 (22-39)	24 (22-40)	25 (20-40)
Длительность HCV, лет	18 (11-25)	14 (10-20)	25 (20-32)	24 (19-31)	20 (13-26)	22 (12-32)	28 (19-32)
Употребление алкоголя, n (%)	146 (18)	55 (11)	91 (28)	51 (44)	4 (9)	0 (0)	8 (35)
СД 2 типа, n (%)	103 (13)	23 (5)	80 (25)	40 (35)	4 (9)	3 (30)	6 (26)
Иммуносупрессия, n (%)	45 (6)	18 (4)	27 (8)	13 (11)	-	-	6 (26)
Эластометрия, кПа	8 (6-17)	7 (5-8)	21 (17-29)	29 (24-42)	8 (6-12)	11 (8-29)	40 (29-41)
Генотип вируса, n (%)							
1b	523 (64)	308 (62)	215 (67)	68 (59)	36 (84)	10 (100)	18 (78)
3a	237 (29)	152 (31)	85 (27)	36 (31)	5 (12)	0 (0)	4 (17)
2	54 (7)	35 (7)	19 (6)	7 (6)	2 (5)	0 (0)	1 (4)
Противовирусная терапия, n (%)	290 (35)	173 (34)	17 (5)	23 (20)	17 (40)	3 (30)	3 (13)
УВО, n (%)	153 (54)	117 (67)	3 (18)	6 (5)	8 (47)	2 (67)	0 (0)

Примечание: ХГС (F0-F3) – хронический гепатит С (стадия фиброза F0-F3); КГВ – криоглобулинемический васкулит; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа; УВО – устойчивый вирусологический ответ; декомп. ЦП – декомпенсированный цирроз печени. Для количественных признаков приведены медиана, 25-й и 75-й перцентили

ТАБЛИЦА 2. Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов у больных ХГС

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

Примечание: *25 и 75-й перцентили времени от года выявления ХГС или установления диагноза ЦП. **25 и 75-й перцентили времени от установления диагноза ЦП или первого эпизода декомпенсации или ГЦК. ***разница в частоте болезни при первом и втором учетах

сахарный диабет 2 типа, злоупотребление алкоголем, отсутствие противовирусной терапии и отсутствие устойчивого вирусологического ответа, наличие ВРПВ и их лигирование в анамнезе (рис. 3).

Независимые факторы риска развития ГЦК у больных ЦП. ГЦК была диагностирована у 23 больных (у всех – на стадии ЦП). Противовирусная терапия проводилась только трем из них, причем всем – уже на стадии ЦП. Устойчивый вирусологический ответ не был достигнут ни у одного больного. Однофакторный анализ выявил следующие предикторы ГЦК: отсутствие противовирусной терапии (ОШ 1,32, 95% ДИ 1,11-1,58, $p=0,038$), иммуносупрессивная терапия (ОШ 2,90, 95% ДИ 1,06-7,94, $p=0,043$), заражение вирусом во время гемотрансфузии (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,64-0,92, $p=0,046$), декомпенсация ЦП (ОШ 5,15, 95% ДИ 1,86-14,27, $p=0,001$), интервал между первым и вторым эпизодами декомпенсации более 12 мес (ОШ 9,25, 95% ДИ 1,01-84,73, $p=0,032$). При многофакторном анализе статистическую значимость сохранил только эпизод декомпенсации ЦП (ОШ 3,99, 95% ДИ 1,36-11,73, $p=0,012$).

Факторы риска развития КГВ и В-клеточной лимфомы у больных ХГС. КГВ у больных с ЦП встречался достоверно чаще, чем у пациентов без ЦП (14,6% и 9,2%, соответственно, $p=0,018$). Однако частота КГВ, требовавшего иммуносупрессивной терапии, не зависела от наличия ЦП (5,9% и 4,8%, соответственно, $p=0,522$). Независимыми факторами риска развития КГВ, требовавшего иммуносупрессивной терапии, были генотип вируса 1b (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,09-2,53, $p=0,019$) и

отсутствие противовирусной терапии (ОШ 3,31, 95% ДИ 1,61-6,77, $p=0,001$).

Среди больных с В-клеточной лимфомой доля женщин составила 90%. У всех больных выявили генотип вируса 1b. Противовирусная терапия проводилась трем больным до развития В-клеточной лимфомы, причем у двух из них был достигнут устойчивый вирусологический ответ. По данным однофакторного анализа, предикторами В-клеточной лимфомы были женский пол ($p=0,01$) и генотип вируса 1b ($p=0,017$). При многофакторном анализе установить независимые факторы риска развития В-клеточной лимфомы не удалось, что, вероятно, связано с малым количеством больных ($n=10$).

Балльные шкалы оценки риска развития ЦП и его осложнений у больных ХГС. Первая шкала разработана на основе дискриминантного анализа данных 824 больных ХГС (табл. 3). У больных ХГС (F0-F3) при сумме баллов 10 и более риск развития ЦП увеличивается в 2,54 раза (ОШ 2,54, 95% ДИ 2,26-2,86; $p<0,001$, чувствительность 89,4%, специфичность 73,3%). Вторая шкала разработана аналогичным образом на основе данных 322 больных ЦП (табл. 4). При сумме баллов 4 и более риск развития декомпенсации ЦП или развития ГЦК повышен в 8 раз (ОШ 8,19, 95% ДИ 4,86-13,82, $p<0,001$, чувствительность 77,4%, специфичность 70,6%).

Обсуждение

На основании анализа течения болезни у большой группы пациентов с ХГС ($n=824$) рассчитана взвешенная по полу и возрасту частота ЦП (22,8%), декомпенсированного ЦП (8,0%) и ГЦК (1,5%). Эти показатели с

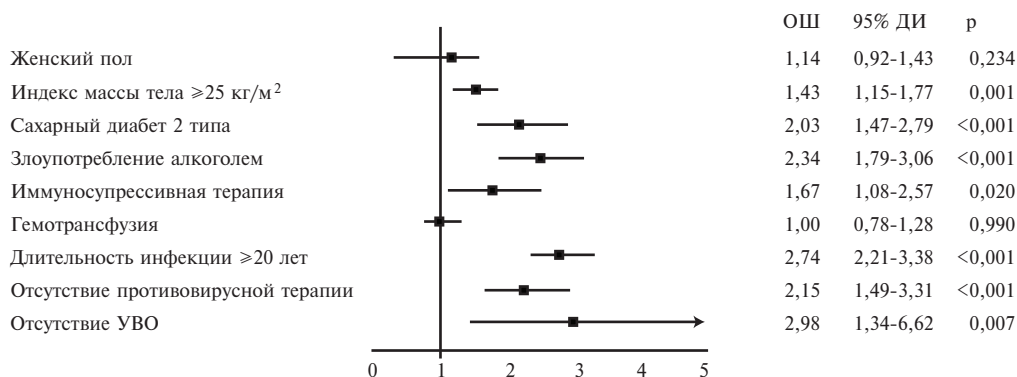


Рис. 2. Факторы риска развития ЦП у больных с ХГС (F0-F3) (многофакторный анализ).

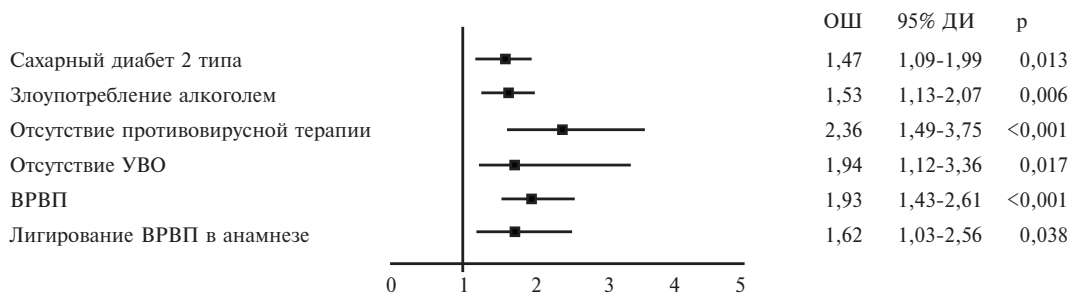


Рис. 3. Факторы риска и предикторы развития декомпенсации HCV-цирроза печени (многофакторный анализ)

определенной погрешностью можно экстраполировать на российскую популяцию больных ХГС. В целом результаты согласуются с данными литературы о частоте развития неблагоприятных исходов ХГС [9], хотя проводить сравнение с отечественными данными крайне затруднительно в связи с отсутствием соответствующих популяционных исследований в РФ. Тем не менее, частота ЦП у больных ХГС (22,8%) в нашем исследовании сопоставима с показателем в работе И.Е. Пироговой (17% у 319 больных ХГС) [10].

Частота развития КГВ у больных ХГС в нашем исследовании (11,2%) согласуется с результатами немногочисленных отечественных и зарубежных исследований (5-10%) [11,12]. По нашим данным, у половины пациентов с хронической HCV-инфекцией на стадии как гепатита, так и ЦП наблюдались тяжелые формы КГВ, что, скорее всего, связано с особенностями выборки больных, наблюдающихся в клинике. В-клеточная лимфома развивается у 8-10% больных с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [13], чему не противоречат наши данные: частота В-лимфомы среди всех больных ХГС составила 1,2% (10/824), а среди больных с КГВ – 10,7% (10/93). Тем не менее, оценить полученный результат сложно, учитывая относительную редкость данного проявления ХГС.

При рассчитанной нами ежегодной частоте развития ЦП у больных ХГС (1,5%) частота ЦП за 20 лет составит около 30%, что, в целом, согласуется с данными литературы. Так, по данным ВОЗ частота развития ЦП у больных ХГС составляет 15–30% в течение 20 лет [4]. Следует отметить, что результаты исследований крайне вариабельны: по данным разных авторов частота развития ЦП при HCV-инфекции составляет от 2–3% до 51% в течение 20–22 лет [14] [15], что, вероятнее всего, обусловлено неоднородностью групп больных. Результаты мета-анализа (n=33121) показали, что в течение 20 лет ЦП развивается у 16% больных ХГС [16].

По данным систематизированного обзора британских авторов (13 исследований, 2386 больных ЦП в исходе ХГС), ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных ЦП составила 6,4% и 3,4%, соответственно [17]. Более низкие показатели в нашем исследовании (2,9% и 1,0%, соответственно) можно объяснить тем, что часть больных получали противови-

русную терапию, тогда как W. Alazawi и соавт. изучали естественное течение ЦП. По данным других крупных исследований, ежегодная частота развития декомпенсации и ГЦК у больных с ЦП, вызванным HCV, составляет 3–6% и 1–5%, соответственно [9], с чем согласуются наши результаты.

Выявленные нами независимые факторы риска развития ЦП у больных ХГС описаны в многочисленных исследованиях [15,18,19]. Следует отметить, что сахарный диабет 2 типа и злоупотребление алкоголем, которые более чем в 2 раза увеличивают риск развития ЦП при ХГС, являются модифицируемыми факторами.

ТАБЛИЦА 3. Балльная шкала оценки риска развития цирроза печени у больных ХГС

Прогностический фактор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели*
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	0,272	3
Сахарный диабет 2 типа	0,355	4
Злоупотребление алкоголем	0,362	4
Иммуносупрессивная терапия	0,147	2
Длительность инфекции ≥ 20 лет	0,754	8
Отсутствие ПВТ	0,359	4
Отсутствие УВО	0,092	1

Примечание: Описание модели – лямбда Уилкса 0,576, χ^2 433,5, $p < 0,001$. *Округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции. ИМТ – индекс массы тела; ПВТ – противовирусная терапия; УВО – устойчивый вирусологический ответ

ТАБЛИЦА 4. Балльная шкала оценки риска развития декомпенсации и/или ГЦК у больных циррозом печени

Прогностический фактор	Коэффициент дискриминантной функции	Балл прогностической модели*
Сахарный диабет 2 типа	0,251	1
Злоупотребление алкоголем	0,319	1
Отсутствие ПВТ	0,782	3
Отсутствие УВО	0,329	1
ВРВП	0,561	2
Лигирование ВРВП в анамнезе	0,285	1

Примечание: Описание модели – лямбда Уилкса 0,706, χ^2 102,6, $p < 0,001$. *Округленное до целого число, кратное минимальному коэффициенту дискриминантной функции. ВРВП – варикозное расширение вен пищевода; ПВТ – противовирусная терапия; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Особенностью нашей работы было изучение факторов риска развития декомпенсации ЦП у большой группы больных ($n=322$); в отечественной литературе работ по данной теме не найдено. Закономерно, что часть факторов риска, способствующих прогрессированию заболевания, одновременно оказались независимыми предикторами декомпенсации ЦП. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследований [20-22]. Так, при мета-анализе 20 исследований (1994-2005 гг. более 15000 больных ХГС) было показано, что прием алкоголя в дозах 210-560 г в неделю значительно ухудшает исходы пациентов: ОШ развития декомпенсированного ЦП составило 3,54 [23] (по нашим данным – 1,53). Хотя гепатотоксическое влияние алкоголя очевидно, а частота его приема у больных ХГС выше, чем в популяции [24], тем не менее, роль злоупотребления алкоголем как фактора риска неблагоприятных исходов у пациентов с ЦП в исходе ХГС подтверждается не всегда. Это связано с тем, что влияние алкоголя как кофактора прогрессирования оценить сложно. В российской популяции больных ЦП доля пациентов с вирусно-алкогольным поражением печени является высокой: так, в работе А.И. Хазанова и соавт. приблизительно у трети из 209 больных вирусным ЦП прием алкоголя (≥ 50 г/сут) был дополнительным фактором поражения печени, а также фактором риска летального исхода [25].

Среди компонентов метаболического синдрома значимым фактором риска развития ЦП у больных ХГС (F0-F3) были избыточная масса тела/ожирение (>25 кг/м²), а фактором риска декомпенсации ЦП – сахарный диабет 2 типа. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и прогрессированием ХГС является чрезвычайно сложной и многогранной. Во-первых, наличие хронического заболевания печени само по себе независимо от этиологии влияет на метаболизм глюкозы, а сахарный диабет 2 типа развивается у 30-60% пациентов с ЦП [26]. Во-вторых, описана триггерная роль HCV-инфекции в развитии диабета [27]. В-третьих, уже имеющийся диабет у больных ХГС вне зависимости от времени его возникновения способствует развитию ЦП, его декомпенсации [20], а также увеличению частоты ГЦК [28]. В нашем исследовании СД 2 типа имелся у 5% больных ХГС (F0-F3), у 25% больных ЦП и у 35% пациентов с декомпенсированным ЦП. В популяционном тайваньском исследовании (424 больных ХГС и сахарным диабетом 2 типа и 1708 пациентов без сахарного диабета, 11 лет наблюдения) показано, что сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития не только ЦП, но и его декомпенсации: у больных с диабетом декомпенсация ЦП отмечалась в 2 раза чаще [29]. В нашем исследовании были получены сходные результаты (ОШ 1,47).

Одними из самых “сильных” факторов, влияющих на исход ХГС, в том числе на стадии ЦП, являются противовирусная терапия и достижение устойчивого вирусологического ответа, что согласуется с данными многочисленных исследований [30,31]. При проведении

противовирусной терапии риск развития ЦП снижался более чем в 2 раза (ОШ 2,15), а при эффективном лечении – почти в 3 раза (ОШ 2,98). У больных ЦП противовирусная терапия также приводит к улучшению исходов, в частности риск декомпенсации ЦП снижался приблизительно в 2 раза при проведении противовирусной терапии (ОШ 2,36) и достижении устойчивого вирусологического ответа (ОШ 1,94). Современные режимы противовирусной терапии препаратами с прямым противовирусным действием обеспечивают очень высокую частоту устойчивого вирусологического ответа. Достижение устойчивого вирусологического ответа целесообразно не только с клинической, но и с экономической точки зрения. Фармакоэкономический анализ (2002-2013 гг.) показал, что через 5 лет после достижения устойчивого вирусологического ответа у больных ХГС стоимость медицинской помощи уменьшается в 13 раз за счет снижения частоты ГЦК и смертности по сравнению с пациентами, не ответившими на противовирусную терапию и не получавшими лечение [32].

ВРВП, отражающее длительность и тяжесть портальной гипертензии, было независимым предиктором декомпенсации ЦП (ОШ 1,93). В проспективном 14-летнем исследовании наличие ВРВП у 352 больных ЦП также примерно в 2 раза повышало риск декомпенсации ЦП [33].

Более высокая частота КГВ у больных с ЦП свидетельствует о том, что стадия поражения печени и/или длительность инфекции играют важную роль в его развитии. У больных ХГС, не получавших противовирусную терапию, риск развития КГВ, требовавшего иммуносупрессивной терапии, увеличивался более чем в 3 раза. Связь КГВ с такими факторами риска, как женский пол и генотип вируса 1b, также описана в литературе [13]. В то же время другие исходы, в том числе ЦП и ГЦК, не были связаны с определенным генотипом вируса. Вопрос о возможном влиянии генотипа HCV на течение ХГС остается спорным. В американских исследованиях показана роль генотипа 3 в развитии ЦП и ГЦК [34], тогда как итальянские авторы отмечают роль генотипа 1b [35]. Нам не удалось выявить независимые факторы риска развития В-клеточной лимфомы, что, вероятно, связано с малым количеством больных ($n=10$).

Разработанные нами балльные шкалы являются простыми для использования в обычной клинической практике и не требуют определения дорогостоящих параметров. Шкалы разработаны на основании обследования большого числа пациентов (824 больных с хронической HCV-инфекцией и 322 больных с ЦП), однако требуют валидации.

Мы не обнаружили связи определенных исходов ХГС с длительностью HCV-инфекции. Вероятно, это объясняется ретроспективным дизайном исследования, а также наличием других факторов, способствовавших прогрессированию болезни печени, например, злоупотребления алкоголем.

Ограничения работы

Ограничениями являются ретроспективный дизайн, а также типичная для одноцентрового исследования возможность системной ошибки. Также недостатком работы было малое число больных с ГЦК и В-клеточной лимфомой, не позволившее в полной мере оценить факторы риска их развития. При расчете ежегодной частоты развития исходов мы анализировали ретроспективные данные, поэтому рассчитанные значения являются лишь оценочными, а для получения более точных цифр необходимо проспективное исследование. Кроме того, наше исследование проводилось методом поперечного среза. Результаты таких исследований следует интерпретировать на момент их проведения, а их перенос на другие периоды времени нежелателен.

Заключение

Для оценки риска развития ЦП, декомпенсации ЦП и ГЦК рекомендуется использовать разработанные балльные шкалы. Универсальным фактором, более чем в 2–3 раза увеличивающим риск развития ЦП, декомпенсированного ЦП, ГЦК и тяжелой КГВ у больных ХГС, является отсутствие противовирусной терапии.

- ВОЗ Гепатит С Информационный бюллетень. [Электронный ресурс]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>
- Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1):S45–S57.
- Якушечкина Н.А. Определение бремени гепатита С в Российской Федерации и фармакоэкономическая оценка новых методов противовирусной терапии. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016; 24 с.
- Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138(2):513–26.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385(9963):117–71.
- Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(3):189–96.
- Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и др. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации. *Терапевтический архив* 2014;86(10):77–81.
- EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908–43.
- Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 2014;61(1):58–68.
- Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С и ее клиническое значение. Автореф. дис. ... доктора мед. наук. Москва, 2011; 48с.
- Игнатова Т.М., Чернова О.А., Бурневич Э.З. и др. Успешное лечение HCV-криоглобулинемического васкулита тяжелого течения с помощью CD-20 моноклональных антител и противовирусных препаратов. *Клиническая медицина* 2014;92(8):62–4.
- Sacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. *J Adv Res* 2017;8(2):89–97.
- Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(6):355–74.
- Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332(22):1463–6.
- Wiese M, Berr F, Lafrenz M, et al. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: A 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000;32(1):91–6.
- Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48(2):418–31.
- Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, et al. Systematic review: Outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):344–55.
- Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции. *Рос журн гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии* 2002;12(2):20–30.
- Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Вирусные гепатиты и холестагические заболевания. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010; 408с.
- Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, et al. Impaired glucose

- metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016;48(3):283–90.
- Meer AJ van der, Feld JJ, Hofer H, et al. Risk of cirrhosis-related complications in patients with advanced fibrosis following hepatitis C virus eradication. *J Hepatol* 2017;66(3):485–93.
 - Trinchet JC, Bourcier V, Chaffaut C, et al. Complications and competing risks of death in compensated viral cirrhosis (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Hepatology* 2015;62(3):737–50.
 - Hutchinson SJ, Bird SM, Goldberg DJ, et al. Influence of alcohol on the progression of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(11):1150–9.
 - Маев И.В. Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив* 2014; 86(4):108–16.
 - Хазанов А.И., Плюсин С.В., Васильев А.П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы. *Росс журн гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2007;17(2):19–28.
 - García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Maldonado-Garza H, et al. Hepatogenous diabetes. Current views of an ancient problem. *Ann Hepatol* 2009;8(1):13–20.
 - Ruhl CE, Menke A, Cowie CC, et al. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population. *Hepatology* 2014;60(4):1139–49.
 - Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;57(3):964–73.
 - Huang YW, Yang SS, Fu SC, et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study. *Hepatology* 2014;60(3):807–14.
 - Aleman S, Rahbin N, Weiland O, et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):230–6.
 - Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virologic response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Hepatology* 2007;45(3):579–87.
 - Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis* 2015;15(1):19.
 - Bruno S, Zuin M, Crosignani A, et al. Predicting mortality risk in patients with compensated HCV-induced cirrhosis: A long-term prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(5):1147–57.
 - Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology* 2014;60(1):98–105.
 - Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50(6):1142–54.

Prognostic factors of unfavorable outcomes in patients with chronic hepatitis C

S.E. Shanytsina, E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, A.L. Filatova, N.A. Mukhin

Aim. To investigate the risk factors, prevalence and annual incidence of unfavorable outcomes in patients with chronic hepatitis C (CHC).

Material and methods. We conducted a retrospective study in 824 patients with CHC hospitalized between 2010 and 2016. Univariate and multivariate analysis was used to calculate odds ratios (ORs) for potential predictors of unfavorable outcomes.

Results. The prevalence of liver cirrhosis (LC), decompensated LC, hepatocellular carcinoma (HCC), serious cryoglobulinemic vasculitis and B-cell lymphoma in patients with CHC was 39.1%, 14.0%, 2.8%, 5.2%, and 1.2%, respectively. The prevalence of LC, decompensated LC, HCC adjusted for sex and age was 22.5%, 8.0%, and 1.5%, respectively. In patients with CHC, the annual rate of LC was 1.5% while in cirrhotic patients the annual rate of decompensated LC and HCC was 2.9% and 1.0%, respectively. In patients with CHC, the independent risk factors for LC included increased body mass index/obesity (OR 1.43), immunosuppressive therapy

(OR 1.67), type 2 diabetes (OR 2.03), absence of antiviral therapy (OR 2.15), alcohol abuse (OR 2.34), duration of infection more than 20 years (OR 2.74) and absence of sustained virological response (SVR) (OR 2.98). The independent risk factors for decompensation in cirrhotic patients included type 2 diabetes (OR 1.47), alcohol abuse (OR 1.53), absence of antiviral therapy (OR 2.36) and SVR (OR 1.94). An episode of decompensation was the independent predictor for HCC in cirrhotic patients (OR 3.99).

Conclusion. Absence of antiviral therapy was one of the most important predictors for increased risk of LC, decompensation of LC, HCC and serious cryoglobulinemic vasculitis in patients with CHC. Prognostic scales for risk evaluation of LC, decompensation of LC and HCC were developed.

Key words. *Chronic hepatitis C, liver cirrhosis, decompensation of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, cryoglobulinemic vasculitis, B-cell lymphoma, predictors, risk factors.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (1), 27-34