

На правах рукописи

ГИНЯТУЛЛИН РИНАТ РАФИКОВИЧ

**ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОГО ПОДХОДА
К ДИСПАНСЕРНОМУ НАБЛЮДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ
С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент **Кравченко Ирина Эдуардовна**

Официальные оппоненты:

Эсауленко Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Чуланов Владимир Петрович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита состоится «21» декабря 2023 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 Б и на сайте организации: <https://kazangmu.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Хронический гепатит С (ХГС) представляет серьезную проблему общественного здравоохранения во всех странах мира в связи с высокой заболеваемостью, ранней смертностью и инвалидизацией инфицированных лиц (Пименов Н.Н. и соавт., 2018; ВОЗ, 2016; Чуланов В.П. и соавт., 2022). Основой глобального плана борьбы с вирусными гепатитами является выявление и лечение больных ХГС, направленное на снижение заболеваемости и смертности населения (ВОЗ, 2016).

Важным аспектом становится улучшение качества оказания медицинской помощи больным ХГС на амбулаторном этапе (Кюрегян К.К. и соавт., 2019; Hirsch A.A. и соавт., 2014). В настоящее время отсутствуют исследования по состоянию диспансерного наблюдения больных ХГС в условиях кабинета инфекционных заболеваний (КИЗ) и его роли в диагностике и лечении заболевания.

В связи с ростом смертности от ХГС в результате цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и коморбидных состояний актуальным является выявление факторов рисков развития неблагоприятных исходов (Жданов К.В. и соавт., 2017; Chen Y., 2020; Younossi Z., 2016). Имеются отдельные исследования по поиску генетических факторов риска развития ХГС и его осложнений (Булатова И.А. и соавт., 2014; Семенова Н.А. и соавт., 2009; Sousa V.C. и соавт., 2016), однако проблема остается недостаточно изученной.

Установлено, что противовирусная терапия ХГС способствует снижению частоты печеночных и внепеченочных осложнений и способствует улучшению клинических исходов заболевания (Negro F. и соавт., 2015; Эсауленко Е.В. и соавт., 2021; Han L. и соавт., 2013). Алгоритмы противовирусной терапии для различных категорий пациентов представлены в клинических рекомендациях (Минздрав России, 2022), однако подробно не описывается алгоритм ведения больных ХГС на амбулаторном этапе.

Прогнозирование течения ХГС и выявление факторов риска неблагоприятных исходов заболевания в условиях клинической практики необходимы для определения тактики диспансерного наблюдения и приоритетности назначения противовирусной терапии при наличии ограниченных ресурсов.

Вышеизложенное явилось основанием для проведения данного исследования.

Цель

Разработать критерии персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению пациентов с HCV-инфекцией для оптимизации диагностики и лечения хронического гепатита С.

Задачи

1. Оценить роль диспансерного наблюдения в своевременной диагностике и лечении хронического гепатита С.
2. Изучить особенности естественного течения хронического гепатита С и частоту развития осложнений в течение длительного диспансерного наблюдения.
3. Исследовать наличие ассоциаций полиморфных вариантов генов ферментов CAT (G262A) и SOD2 (C47T) с активностью ферментативного звена антиоксидантной системы и особенностями течения хронического гепатита С.
4. Изучить структуру коморбидных состояний у больных с различными вариантами течения хронического гепатита С и исследовать ассоциации с вариантами генов ферментов антиоксидантной системы CAT (G262A) и SOD2 (C47T).
5. На основании полученных данных разработать критерии персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению пациентов с HCV-инфекцией.

Научная новизна

Впервые проведен комплексный анализ состояния диспансерного наблюдения пациентов с HCV-инфекцией в условиях кабинета инфекционных заболеваний в течение многолетнего периода (2010 – 2020 гг.), и определена его важная роль в своевременной диагностике и лечении ХГС, способствующая снижению заболеваемости населения.

Впервые при хроническом гепатите С установлены ассоциации полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы CAT (C47T, rs4880) и SOD2 (G262A, rs1001179) с активностью воспалительного процесса в печени по данным аланинаминотрансферазы.

На основании комплексного анализа выявлено, что однонуклеотидные полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы CAT (G262A), генотипы GG и GA, и SOD2 (C47T), генотип CC ассоциированы с развитием неблагоприятного исхода ХГС в виде продвинутой стадии фиброза печени F3 – 4.

Установлено, что коморбидные состояния у больных ХГС зависят от возраста, длительности инфицирования и стадии фиброза печени и характеризуются преимущественным поражением сердечно-сосудистой и эндокринной систем и в меньшей степени других органов и систем.

Впервые разработаны критерии персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению больных ХГС, включающие клинические (активность воспалительного процесса, фиброз печени, коморбидные состояния) и генетические (однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) CAT (G262A) и ОНП SOD2 (C47T)) факторы риска неблагоприятного течения заболевания, позволяющие определять приоритетность назначения противовирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования установлено, что широкий охват регулярным диспансерным наблюдением пациентов HCV-инфекцией при доступности лабораторно-инструментальных методов диагностики и противовирусной терапии является важным условием своевременного выявления и лечения больных хроническим гепатитом С и может влиять на снижение заболеваемости населения.

Установленные генетические маркеры антиоксидантной системы (ОНП CAT (G262A) и ОНП SOD2 (C47T)), ассоциированные с продвинутой стадией фиброза печени при ХГС, могут использоваться в качестве прогностических факторов риска развития неблагоприятного течения заболевания и определять персонифицированный подход к диагностической и лечебной тактике.

Разработанный алгоритм персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению больных ХГС и назначению противовирусной терапии на основании учета факторов риска неблагоприятного течения заболевания внедрен в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, а так же в работу кабинета инфекционных заболеваний ГАУЗ «Рыбно-Слободская центральная районная больница», кабинета инфекционных заболеваний ГАУЗ «Городская поликлиника № 10» и в работу консультативно-диагностического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова».

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне обсервационного, ретроспективного, сравнительного, аналитического и поперечного исследований. На различных этапах диссертационного исследования использовались клинико-лабораторный, молекулярно-генетический, аналитический и статистический методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Преобладающее большинство пациентов с хроническим гепатитом С, состоящих на диспансерном наблюдении, имеют манифестное течение заболевания с активным воспалительным процессом и развитием фиброза печени и нуждаются в первоочередном проведении противовирусной терапии.

2. Полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы CAT (G262A) и SOD2 (C47T) ассоциированы с повышенным риском развития продвинутой стадии фиброза печени при хроническом гепатите С и их определение имеет прогностическое значение.

3. Коморбидные состояния у больных ХГС характеризуются преимущественным поражением сердечно-сосудистой и эндокринной систем, в меньшей степени других органов и систем. Частота коморбидных состояний зависит от возраста, длительности инфицирования и стадии фиброза печени.

4. Внедрение персонифицированного подхода, основанного на учете клинических и генетических факторов риска неблагоприятного течения заболевания, позволяет оптимизировать диспансерное наблюдение больных хроническим гепатитом С и определять приоритетность назначения противовирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов проведенного исследования определяется достаточным и репрезентативным объемом выполненных наблюдений с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Диссертационная работа апробирована на заседании научно-проблемной комиссии «Инфекционные болезни» ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (23 июня 2023 г.).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (г. Казань, 2015 г.), VIII, X, XII, XV Всероссийской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (г. Казань, 2016, 2018, 2020, 2023 гг.), XX научно-практической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов Национального исследовательского Мордовского государственного университета (г. Саранск, 2016 г.), III, VI, VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (г. Сочи, 2016, 2019, 2020 гг.), Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инсектологии» (г. Уфа, 2017 г.), II Межрегиональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Казань, 2017 г.), XIII, XV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 2021, 2023 гг.), Международной научно-практической конференции «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций» (г. Уфа, 2022 г.).

По результатам исследования опубликована 21 печатная работа, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 1 статья – в международном журнале, индексируемом в базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах работы, включая формулировку цели, задач, разработку программы исследования, организацию и проведение исследований. Автором создана база данных пациентов с маркерами HCV-инфекции, проведена статистическая обработка материала и анализ результатов. Суммарная доля участия автора в проведении исследования составляет 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с изложением материалов и методов исследования, трех глав с материалами собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (100 отечественных и 180 зарубежных источника). Текст диссертационной работы изложен на 148 страницах, содержит 18 таблиц и 22 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **главе 1** диссертационной работы представлены проблемы хронического гепатита С на современном этапе, состояние диспансерного наблюдения пациентов с HCV-инфекцией, роль полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы (АОС) в развитии заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, исследования по коморбидным состояниям и внепеченочным проявлениям при ХГС на основе анализа опубликованных работ.

В **главе 2** представлены материалы и методы исследования, дизайн исследования. Исследование носило комплексный и многолетний характер.

Исследование выполнено на кафедре инфекционных болезней ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Клиническими базами исследования являлись ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ» МЗ РТ и ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» МЗ РТ (ГАУЗ РКИБ). В исследование были включены данные 401 пациента: 301 пациент с маркерами HCV-инфекции, из числа состоящих на ДН в ГАУЗ «Рыбно-Слободская ЦРБ», и 100 больных ХГС, находившихся на лечении в условиях дневного стационара ГАУЗ РКИБ. Группу контроля составили 64 здоровых лица, в анамнезе у которых не было заболеваний печени и отсутствовали маркеры вирусных гепатитов.

Диагноз ХГС устанавливался на основании общепринятых клинических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Во всех случаях диагноз ХГС был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС.

Определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов ферментов антиоксидантной системы CAT (G262A, rs1001179) и SOD2 (C47T, rs4880) проводили с использованием аллель-специфической ПЦР «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» с детекцией продуктов в режиме реального времени на приборе «Rotor Gene» (Corbett Research, Австралия). Для оценки влияния изучаемых ОНП на активность АОС определяли уровень ферментов супероксиддисмутазы (СОД) по методу Е.Е. Дубининой и каталазы (КАТ) по методу Королюка М.А.

Для статистической обработки результатов использовали программы «Microsoft Excel», «Statistica 10.0» и программное обеспечение SPSS 22 (IBM). В случаях правильного распределения признака рассчитывали среднее значение (М), стандартное отклонение (SD), доверительный интервал и критерий Стьюдента (t-критерий). Для изучения степени выраженности связи между признаками использовался параметрический коэффициент Пирсона (r). Частоты аллелей и генотипов в основной и контрольной группах сравнивались с предсказанными уравнениями Харди-Вайнберга с использованием теста χ^2 . Для оценки ассоциаций между аллелями и признаками заболевания рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). С целью оценки 10-летней выживаемости / риска смертности использован калькулятор индекса коморбидности Charlson. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В главе 3 представлен комплексный анализ состояния диспансерного наблюдения (ДН) пациентов с маркерами HCV-инфекции в условиях кабинета инфекционных заболеваний за период 2010 – 2020 годы.

На начало исследования в 2014 году на ДН состоял 301 пациент, из них 62 (20,6%) больных ХГС и 239 (79,4%) пациентов с наличием антител к вирусу гепатита С (ВГС) «ХГС? анти-HCV+» (Рисунок 1).

Установлено отсутствие регулярного диспансерного наблюдения у 47% пациентов с HCV-инфекцией, отсутствие результатов обследования на РНК HCV – у 76%, низкий охват ПВТ – 13,8% пациентов.

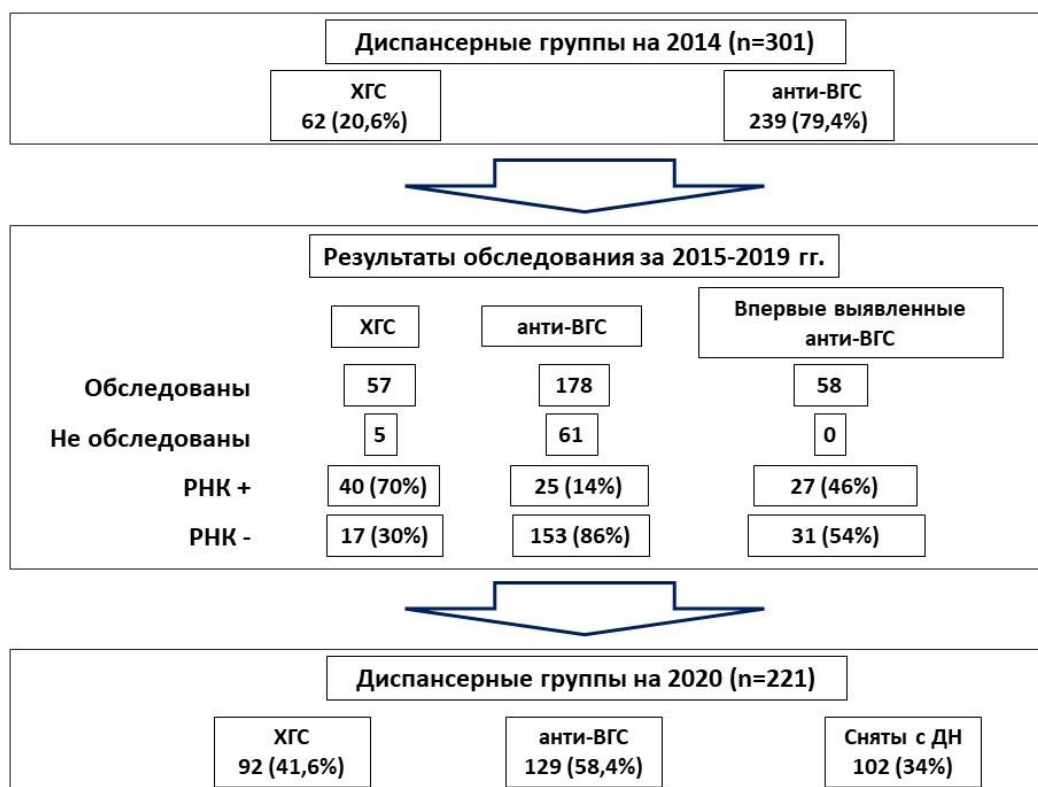


Рисунок 1 – Динамика движения пациентов с маркерами HCV-инфекции по диспансерным группам

На конец 2020 года, в результате системной индивидуальной работы с пациентами по мотивации к регулярному наблюдению и проведению противовирусной терапии (ПВТ), диспансерное наблюдение, включающее исследование крови на РНК HCV, прошли 221 (73%) пациентов с маркерами HCV-инфекции. Проведенное обследование позволило подтвердить ранее установленный диагноз «хронический гепатит С» только у 40 (70%) пациентов, у 17 (30%) пациентов диагноз был снят. В группе «носителей HCV+» (n=178) ХГС был выявлен у 14% пациентов и исключен у 86%. За период 2015 – 2020 гг. проведена ПВТ 39% больным ХГС, что в 3 раза больше, чем за период 2010 – 2014 гг., устойчивый вирусологический ответ достигнут у 97% пациентов. Итогом проведенной работы явилось увеличение количества больных ХГС на 37 чел. (2014 – 62 чел.; 2020 – 97), уменьшение количества «носителей HCV+» на 55 чел. (2014 – 239 чел.; 2020 – 129), снятие с ДН 102 (34%) пациентов.

В результате повышения эффективности ДН в Рыбно-Слободском муниципальном районе произошло увеличение заболеваемости ХГС в 2015 – 2017 гг. в 3,9 раза по сравнению с периодом 2010 – 2014 гг. (в среднем 54,2 и 13,8 на 100 тыс. населения соответственно, $p < 0,05$) и последующее снижение заболеваемости в 2018 – 2020 гг. (в среднем 12,1 на 100 тыс. населения).

Изучены особенности естественного течения и частоты развития осложнений у больных ХГС в процессе длительного ДН (2014 – 2020 гг.), позволившие разделить пациентов на 2 диспансерные группы. Первую группу составили 70 (76%) больных с *манифестной формой* ХГС, из них 62,8% – мужчины. Симптомы гепатита установлены у 72% пациентов, стойкое повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – у 67%. Фиброз печени (ФП) выявлен у 67% больных, из них F3 – 4 – у 36%. Цирроз печени диагностирован у 8% пациентов, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – у 5%.

Во вторую группу вошли 22 (24%) больных ХГС с *бессимптомной формой*, из них 68,2% – женщины. У всех пациентов определялась РНК HCV+ в сыворотке крови и отсутствовали другие признаки заболевания.

Таким образом, определена важная роль ДН в диагностике и лечении ХГС, способствующего снижению заболеваемости населения. Большая часть пациентов, состоящих на ДН, имеют активный инфекционный процесс с развитием ФП и нуждаются в проведении ПВТ.

В **главе 4** представлены результаты исследования однонуклеотидных полиморфизмов CAT (G262A) и SOD2 (C47T) генов ферментов АОС и активности кодируемых ими ферментов – каталазы и супероксиддисмутаза в группе больных ХГС ($n=100$), в группе «носителей анти HCV+» ($n=83$) и в контрольной группе здоровых лиц ($n=64$).

Сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов ОНП CAT (G262A) и SOD2 (C47T) не выявил значимых различий между группой больных ХГС и контрольной группой ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии влияния изучаемых ОНП на риск инфицирования ВГС (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика частот генотипов и аллелей ОНП SOD2 (C47T) и САТ (G262A) в группе больных ХГС и в контрольной группе

Показатели	Генотип	Группа контроля n = 64	Группа больных ХГС n = 100	ОШ (95% ДИ)	p
ОНП SOD2 (C47T)					
Генотипы	ТТ	15 (23,4%)	26 (26%)	1,00	0,35
	СТ	31 (48,5%)	56 (56%)	0,99 (0,42 – 2,31)	
	СС	18 (28,1%)	18 (18%)	0,54 (0,20 – 1,47)	
Аллель Т	ТТ	15 (23,4%)	26 (26%)	1,00	0,64
	СТ + СС	49 (76,6%)	74 (74%)	0,82 (0,37 – 1,85)	
Аллель С	СТ + ТТ	46 (71,9%)	82 (82%)	1,8 (0,25 – 1,22)	0,15
	СС	18 (28,1%)	18 (18%)	1,00	
ОНП CAT (G262A)					
Генотипы	GG	25 (39,6%)	37 (37%)	1,00	0,99
	GA	31 (48,4%)	51 (51%)	1,03 (0,49 – 2,18)	
	AA	8 (12%)	12 (12%)	1,06 (0,34 – 3,26)	
Аллель А	GG	25 (39,6%)	37 (37%)	1,00	0,92
	AA + GA	39 (60,4%)	63 (63%)	1,04 (0,51 – 2,12)	
Аллель G	GG + GA	56 (88%)	88 (88%)	1,00	0,95
	AA	8 (12%)	12 (12%)	1,04 (0,36 – 2,96)	

Примечание: p – значения достоверности коэффициента корреляции

Между группами больных ХГС и «носителей анти-HCV» не выявлено достоверных различий в распределении аллелей и генотипов ОНП SOD2 (C47T), $p > 0,05$. В то же время установлено, что у пациентов, имеющих аллель А ОНП САТ (G262A) при инфицировании вирусом гепатита С, шансы развития ХГС выше (ОШ 3,11, (95% ДИ 1,68 – 5,7), $p < 0,05$), чем у пациентов с аллелью G (ОШ 1,39, (95% ДИ 0,54 – 3,58), $p > 0,05$).

Следующим этапом явилось исследование ассоциативных связей ОНП SOD2 (C47T) и САТ (G262A) с развитием синдрома цитолиза, активностью ферментов СОД, КАТ и степенью фиброза печени.

Установлено, что уровень СОД у пациентов с ХГС ($1,04 \pm 0,03$ у.е.) был выше, чем в группе контроля ($0,85 \pm 0,04$ у.е., $p < 0,001$), тогда как уровень КАТ ($956,3 \pm 10,8 \times 10^3$ мккат/л, $p < 0,01$) был ниже, чем в контрольной группе ($1044,45 \pm 4,15 \times 10^3$ мккат/л, $p < 0,001$). Уровень АЛТ в группе больных ХГС значимо превышал данный показатель в группе контроля ($108,9 \pm 9,78$ Ед/л и $23,6 \pm 1,47$ Ед/л соответственно, $p < 0,001$).

Выявлена прямая корреляционная связь между активностью ферментов СОД и АЛТ ($r=0,45$, $p<0,001$) и отрицательная корреляционная связь между активностью КАТ и АЛТ ($r=-0,77$, $p<0,001$) (Рисунок 2).

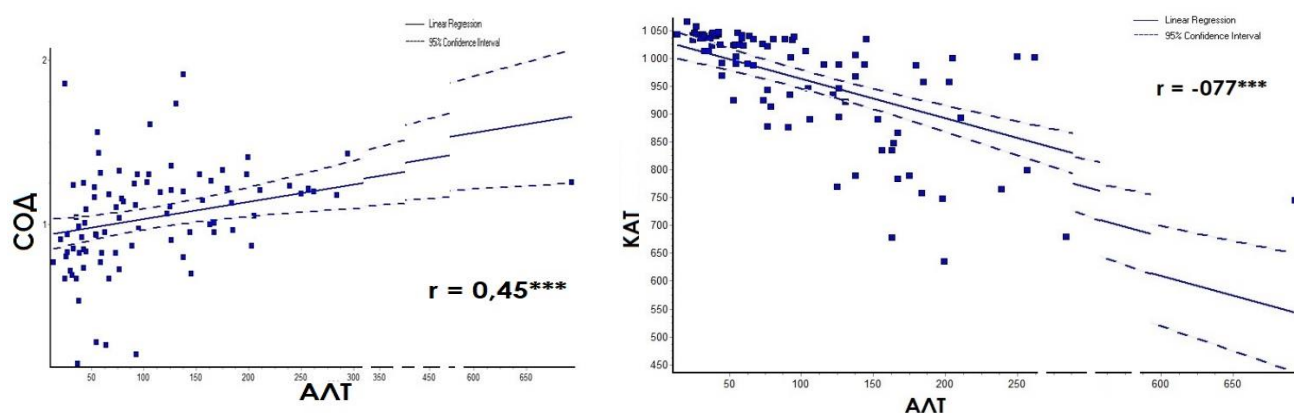


Рисунок 2 – Корреляционные связи активности супероксиддисмутазы, каталазы с уровнем аланинаминотрансферазы в группе больных ХГС

В группе больных ХГС ($n=100$) значения степени ФП составили 3 – 48,8 кПа (в среднем $10,88 \pm 0,98$ кПа), из них степень фиброза F0 – F2 определена у 60% пациентов, а F3 – F4 – у 40%.

По результатам исследования установлена вовлеченность полиморфизма гена САТ (G262A) в развитие ХГС: определены ассоциации ОНП САТ (G262A) аллель G (генотипы GG, GA) с низким уровнем КАТ, выраженностью синдрома цитолиза по данным АЛТ и высокой степенью фиброза печени F3 – F4 ($r=-0,88$, $p<0,01$). В тоже время у 12% пациентов, имеющих аллель A (генотип AA) ОНП САТ (G262A), выявлена средняя отрицательная корреляция между уровнем каталазы и АЛТ и регистрировалась, преимущественно, низкая степень фиброза печени F1 – F2 (Таблица 2).

Следовательно, пациенты с аллелью G и генотипами GG, GA ОНП САТ (G262A) имеют более высокий риск прогрессирования ФП по сравнению с пациентами с генотипом AA ($p<0,05$).

Результаты исследования ОНП SOD2 (C47T) показали высокий риск неблагоприятного течения ХГС у 18% пациентов, имеющих дикий генотип CC, при котором установлены сильные прямые ассоциативные связи с высоким уровнем фермента СОД ($0,97 \pm 0,06$ у.е.), повышением АЛТ ($111,26 \pm 20,53$) и степенью ФП F3 – F4 ($r=+0,70$; $p<0,01$). У 26% пациентов, имеющих генотип TT, определена сильная прямая корреляция только между уровнями СОД и АЛТ ($r=+0,74$, $p<0,05$).

Таблица 2 – Ассоциативные связи ОНП САТ (G262A) и SOD2 (C47T) с активностью ферментов КАТ, СОД, АЛТ и степенью фиброза печени у больных хроническим гепатитом С

Генотипы	СОД (y.e.) КАТ (мккат/л)	АЛТ (Ед/л)	Фиброз печени (кПа)	r (1 – 2)	r (1 – 3)
	1	2	3		
ОНП SOD2 (C47T)					
ТТ n = 26 (26%)	0,97 ± 0,06	97,62 ± 14,28	12,1 ± 0,97	+0,74*	+0,38
СТ n = 56 (56%)	1,05 ± 0,04	113,66 ± 14,83	9,9 ± 1,05	+0,34*	+0,06
СС n = 18 (18%)	1,09 ± 0,06	111,26 ± 20,53	12,6 ± 1,09	+0,74**	+0,7**
ОНП САТ (G262A)					
GG n = 37 (37%)	933,85 ± 17,6	123,18 ± 21,14	11,3 ± 1,21	-0,88***	-0,29
GA n = 51 (51%)	965,89 ± 16,15	99,39 ± 10,47	11,8 ± 1,7	-0,7**	-0,34
AA n = 12 (12%)	983,51 ± 18,95	106,54 ± 22,5	6,34 ± 0,5	-0,66	-0,013

Примечание. Показатели контрольной группы: КАТ – 1044 (мккат/л), СОД – 0,857 (у.е.), АЛТ – 24 (Ед/л). Степень фиброза (кПа): F0 < 5,8; F1 – 5,9 – 7,2; F2 – 7,2 – 9,5; F3 – 9,5 – 12,5; F4 > 12,5.

r – коэффициент корреляции Пирсона.

p – значения достоверности коэффициента корреляции: p > 0,05; * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Анализ активности ферментов КАТ, СОД и АЛТ в контрольной группе и в группах больных ХГС в зависимости от степени фиброза показал, что средний уровень КАТ в группе ХГС F0 – 2 ниже, чем в группе контроля (980 и 1044 мккат/л, соответственно, p < 0,01), еще более низкие показатели КАТ в группе больных ХГС F3 – 4 (920 и 1044 мккат/л, соответственно, p < 0,01). Уровень СОД в группе ХГС F0 – 2 выше относительно группы контроля (0,98 и 0,85 у.е., соответственно, p > 0,05) и значимо выше у пациентов с ХГС F3 – 4 (1,12 у.е. и 0,85 у.е., p < 0,05). У пациентов с ХГС F0 – 2 установлен высокий уровень фермента АЛТ (78,83 Ед/л) и еще более высокие значения АЛТ выявлены у больных ХГС F3 – 4 (154,22 Ед/л) по сравнению с группой контроля (23,67 Ед/л), p < 0,001.

Таким образом, полиморфные варианты генов ферментов АОС SOD2 (C47T) и САТ (G262A) являются факторами риска прогрессирования ХГС, влияя на активность ферментов СОД и КАТ, развитие синдрома цитолиза, определяя возможность формирования ФП. Их исследование целесообразно в качестве генетических факторов риска неблагоприятного течения ХГС.

В главе 5 представлены результаты изучения структуры и частоты коморбидных состояний (КС) в группе больных ХГС (n=192) и в контрольной группе здоровых лиц (n=64). Группы сопоставимы по возрасту и полу, $p>0,05$.

В группе больных ХГС коморбидные состояния выявлены у 65% пациентов, из них у 51,5% пациентов определены 1 – 2 КС, а у 13,5% – 3 и более, что соответствует полиморбидным состояниям, тогда как в группе контроля КС выявлены только у 16% обследованных, полиморбидность – у 3%, $p<0,001$.

Проведен сравнительный анализ КС у больных ХГС в зависимости от возраста, длительности инфицирования и степени ФП. Коморбидные состояния регистрировались в группе больных ХГС в более раннем возрасте $50,9\pm 8,03$ лет, по сравнению с группой контроля $58,2\pm 4,7$ лет ($p<0,05$).

В группе пациентов с длительностью инфицирования менее 5 лет, средний возраст которых составил $47,4\pm 12,9$ лет, КС зарегистрированы у 29% пациентов, полиморбидные – у 9%, прогноз 10-летней выживаемости – 82,8% (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ коморбидных состояний у больных ХГС в зависимости от длительности инфицирования и степени фиброза печени

Показатели	Длительность инфицирования (n=192)		Р	Степень фиброза печени (n=100)		Р
	Менее 5 лет 58 (30%)	Более 5 лет 134 (70%)		F 0 – 2 60 (60%)	F 3 – 4 40 (40%)	
Средний возраст (лет)	$47,4 \pm 12,9$	$54,6 \pm 13,1$	$p<0,05$	$37 \pm 7,45$	$48 \pm 8,23$	$p<0,05$
Нет КС	36 (62%)	53 (40%)	$p<0,05$	44 (74%)	4 (10%)	$p<0,05$
1 – 2 КС абс (%)	17 (29%)	58 (43%)	$p<0,05$	14 (23%)	24 (60%)	$p<0,05$
> 3 КС абс (%)	5 (9%)	23 (17%)	$p<0,05$	2 (3%)	12 (30%)	$p<0,05$
ИПК	1,6	3,7	$p<0,05$	1,2	4,8	$p<0,05$
10-летняя выживаемость (%)	82,8	56,3	$p<0,05$	93,6	28,3	$p<0,05$

Примечание: р – значения достоверности коэффициента корреляции

В группе больных ХГС с длительностью инфицирования более 5 лет (средний возраст – $54,6\pm 13,1$ лет) КС выявлены у 43% пациентов, полиморбидные – у 17%, прогноз 10-летней выживаемости – 56,3%, $p<0,05$.

В группе больных ХГС с ФП F0 – 2 – коморбидные состояния установлены у 23% пациентов, полиморбидные – у 3%. Значимо чаще регистрировались КС у больных с ФП F3 – 4 – в 60% случаев, полиморбидные – в 30% ($p < 0,05$).

Средний возраст больных ХГС с F0 – 2 – $37 \pm 7,45$ лет, при ФП F3 – 4 значимо выше – $48 \pm 8,23$ ($p < 0,05$). У пациентов с ФП F0 – F2 индекс коморбидности по Charlson составил 1,3 балла, предполагаемая 10-летняя выживаемость – 93,6%, а у пациентов с ФП F3 – F4 – 5,1 баллов, 10-летняя выживаемость – 28,3%, $p < 0,05$.

Результаты исследования показали, что больные ХГС с генотипом *GG OHP CAT (G262A)* имели низкие, по сравнению с группой контроля, показатели активности каталазы ($933,85 \pm 17,6$ мккат/л и $1044,45 \pm 4,15 \times 10^3$, $p < 0,05$), продвинутую стадию фиброза печени F3 – 4 ($11,3 \pm 1,21$ кПа) и высокую частоту КС (в 51% случаев), что определило повышение индекса коморбидности (ИК) до 3,29 баллов ($r = -0,77$, $p < 0,01$) и снижение 10-летней выживаемости до 59,5%, $p < 0,01$ (ОШ (95% ДИ) (-0,82 (-1,39 – -0,26)).

У больных ХГС с генотипом *CC OHP SOD2 (C47T)* установлена значимая прямая корреляция между повышением активности СОД и степенью ФП F3 – 4 ($r = 0,7$, ($p < 0,01$) (ОШ (95% ДИ) 0,24 (-0,60 – -1,08)).

В группе пациентов ХГС, имеющих генотип *TT OHP SOD2 (C47T)*, установлен продвинутый фиброз печени F3 – 4 ($12,6 \pm 1,09$ кПа), который ассоциируется с высокой частотой КС (38%), высоким ИК – 3,03 ($r = 0,81$, $p < 0,01$), что обуславливает снижение 10-летней выживаемости до 63,5%.

Таким образом, проведенный анализ позволил выделить факторы риска неблагоприятного течения ХГС: *клинические* – активность инфекционного процесса по данным АЛТ, степень фиброза печени, наличие коморбидных состояний; *генетические* – наличие полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы CAT (G262A) и SOD2 (C47T).

На основании результатов исследования разработаны критерии персонифицированного подхода к ДН больных ХГС: усиление индивидуальной работы с пациентами, а также выявление клинических и генетических факторов риска неблагоприятного течения заболевания, что позволяет определять рекомендуемую кратность ДН и приоритетность назначения ПВТ в условиях ограниченных ресурсов (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Алгоритм персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению больных ХГС

Выделены следующие группы пациентов: *1 группа* – пациенты с ФП F3 – 4: рекомендуемая кратность ДН 4 раза в год и безотлагательное назначение ПВТ; *2 группа* – пациенты с ФП F0 – 2 и наличием коморбидных состояний: ДН 2 – 4 раза в год с учетом клинического течения и первоочередное назначение ПВТ; *3 группа* – пациенты, не имеющие факторов риска: ДН 2 раза в год и назначение ПВТ с учетом имеющихся ресурсов.

Пациентам, у которых выявлены генетические факторы риска развития продвинутой стадии фиброза печени: ОНП CAT (G262A) и ОНП SOD2 (C47T) – рекомендуется приоритетное назначение ПВТ.

Использование критериев персонифицированного подхода к диспансерному наблюдению больных ХГС позволит врачу клинической практики обоснованно определять необходимую кратность диспансерного наблюдения и показания к противовирусной терапии при наличии ограниченных ресурсов, что имеет важное значение в предупреждении неблагоприятных исходов заболевания и снижении показателей смертности.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что за период с 2010 – 2014 гг. регулярное диспансерное наблюдение отсутствовало у 47% пациентов с HCV-инфекцией, не проведено обследование на РНК HCV – у 76%, охват ПВТ составил 13,8% больных ХГС.

2. В результате охвата регулярным диспансерным наблюдением 90,2% пациентов в 2015 – 2020 гг. хронический гепатит С выявлен у 14% «носителей HCV» и исключен у 86%; диагноз ХГС, установленный на основании клинико-биохимических данных, снят у 30% пациентов, ПВТ проведена 39% больным ХГС, устойчивый вирусологический ответ достигнут в 97% случаев, с ДН были сняты 34% пациентов. Повышение эффективности ДН привело к росту заболеваемости ХГС в Рыбно-Слободском муниципальном районе в 2015 – 2017 гг. и ее последующему снижению.

3. В процессе длительного ДН выявлены особенности течения ХГС: преобладало манифестное течение заболевания у 76% пациентов, из них 63% мужчин. Стойкое воспалительная активность наблюдалось у 67% пациентов, наличие фиброза печени так же установлено у 67%. Осложнения в виде цирроза печени диагностированы в 8% случаев, ГЦК – в 5%. Бессимптомное течение наблюдалось у 24% больных ХГС, из них 68% женщин, и характеризовалось наличием РНК HCV+ и отсутствием других клинико-лабораторных и инструментальных признаков заболевания.

4. У больных ХГС установлены ассоциативные связи ОНП САТ (G262A) и ОНП SOD2 (C47T) с активностью антиоксидантных ферментов и воспалительного процесса по данным АЛТ (ТТ ОНП SOD2 $r=+0,74$, $p<0,01$; СС ОНП SOD2 $r=+0,74$, $p<0,01$; GG ОНП САТ $r=-0,88$, $p<0,01$), а также с продвинутой стадией фиброза печени F3 – 4 (СС ОНП SOD2 $r=+0,7$, $p<0,01$, GG ОНП САТ $r=-0,29$, $p<0,05$, GA ОНП САТ $r=-0,34$, $p<0,05$).

5. Структура коморбидных состояний у больных ХГС представлена заболеваниями сердечно-сосудистой системы (28%), эндокринной системы (21,6%) и реже других органов и систем. Частота КС зависит от возраста пациента (20 – 49 лет: индекса коморбидности – 1,8 балла, 50 – 69 лет – 4,4, 70 – 89 лет – 5,5, $p<0,05$), длительности инфицирования (менее 5 лет – у 38%, более 5 лет – у 60%, $p<0,05$), степени фиброза печени (F0 – 2 – у 26% и F3 – 4 – у 90%, $p<0,05$).

Выявлены значимые ассоциативные связи ОНП САТ (G262A) и SOD2 (C47T) у больных ХГС с фиброзом печени F3 – 4, имеющих высокий индекс коморбидности (3,29, $r=+0,77$, $p<0,01$ и 3,11, $r=+0,83$, $p<0,01$, соответственно).

6. Персонализированный подход к диспансерному наблюдению предполагает выявление клинических факторов риска неблагоприятного течения ХГС, включающих активность инфекционного процесса, степень фиброза печени, наличие коморбидных состояний, а также генетических факторов – наличие полиморфизмов генов САТ (G262A) и SOD2 (C47T), необходимых для определения кратности диспансерного наблюдения и приоритетности назначения противовирусной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях внедрения персонализированного подхода к диспансерному наблюдению больных ХГС необходимо использовать разработанный клинко-диагностический алгоритм, позволяющий распределять пациентов по группам для определения кратности диспансерного наблюдения и приоритетности назначения противовирусной терапии в условиях ограниченных ресурсов.

2. Рекомендовано включение в комплекс обследования больных ХГС исследование полиморфных вариантов генов ферментов антиоксидантной системы САТ (G262A) и SOD2 (C47T), ассоциированных с развитием цитолитического синдрома, фиброза печени и, как следствие, коморбидных состояний, позволяющих прогнозировать риск развития неблагоприятного течения заболевания и определять показания для назначения противовирусной терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения методов прогнозирования неблагоприятных исходов хронического гепатита С. Планируется проведение исследований по поиску сывороточных биологических маркеров, позволяющих прогнозировать риск развития фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы на ранних стадиях заболевания. Представляет интерес изучение внепеченочных проявлений ХГС и разработка тактики ведения пациентов в группах риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оптимизация системы оказания медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан / Ю.М. Созинова, И.Э. Кравченко, Р.Р. Гинятуллин [и др.] // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Казань, 2014. – С. 77–78.
2. Гинятуллин, Р.Р. Анализ диспансерного наблюдения больных хроническими вирусными гепатитами на амбулаторно-поликлиническом этапе / Р.Р. Гинятуллин // Материалы 89-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 70-летию Победы в Великой отечественной войне. – Казань, 2015. – С. 181–182.
3. Гинятуллин, Р.Р. Эффективность применения ПЦР-детекции при диспансерном наблюдении пациентов с HCV- и HBV-инфекцией в условиях поликлиники / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко, А.Ю. Вафин // Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Сочи, 2015. – С. 44–45.
4. Результаты применения полимеразной цепной реакции в диагностике хронических вирусных гепатитов на амбулаторно-поликлиническом этапе / Р.Р. Гинятуллин, А.Ю. Вафин, И.Э. Кравченко [и др.] // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2016. – С. 74.
5. Гинятуллин, Р.Р. Организация медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами в Республике Татарстан / Р.Р. Гинятуллин // Материалы 90-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2016. – С. 128.
6. Гинятуллин, Р.Р. Систематизация диспансерного наблюдения пациентов с HCV-инфекцией в условиях кабинета инфекционных заболеваний / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко, А.Ю. Вафин // Материалы 91-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Казань, 2017. – С. 170.

7. Гинятуллин, Р.Р. Диспансерное наблюдение больных хроническим гепатитом С в условиях кабинета инфекционных заболеваний сельской местности: проблемы и перспективы / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии». – Уфа, 2017 – С. 141–147.

8. Гинятуллин, Р.Р. Особенности течения хронического гепатита С по данным многолетнего диспансерного наблюдения / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко, М.Р. Китаев // Материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, 2018. – С. 53.

9. Диспансерное наблюдение пациентов с маркерами HCV-инфекции в условиях кабинета инфекционных заболеваний сельской местности / Р. Р. Гинятуллин, М. Р. Китаев, А. Ю. Вафин, И. Э. Кравченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 2. – С. 75–81. DOI:dx.doi.org/10.18565/ epidem.2018.2.75–81.

10. Гинятуллин, Р.Р. Исследование полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Сочи, 2018. – С. 54–55.

11. Гинятуллин, Р.Р. Лабораторная диагностика HCV-инфекции в условиях реальной клинической практики / Р.Р. Гинятуллин // Российская научно-практическая конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика». – Санкт-Петербург, 2019 – С. 38–39.

12. Гинятуллин, Р.Р. Роль полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной системы в развитии хронического гепатита С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, 2019. – С. 41.

13. Гинятуллин, Р.Р. Полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы как фактор риска развития хронического гепатита С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные технологии диагностики, лечения, профилактики инфекционных и паразитарных болезней». – Самарканд, 2019. – С. 127–128.

14. 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. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14007.

15. Polymorphisms of Antioxidant System Genes in HCV Infection and Their Role in the Development of Chronic Hepatitis C / R. R. Giniatullin, I. E. Kravchenko, N. V. Galeeva [et al.]. // BioNanoScience. – 2020. – Vol. 10. – Pp. 330–336. DOI:10.1007/s12668-019-00715-y.

16. Гинятуллин, Р.Р. Полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы и их роль в течении хронического гепатита С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы». – Москва, 2021. – С. 53.

17. Гинятуллин, Р.Р. Полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (C47T, rs4880) и CAT (G262A, rs1001179) при естественном течении хронического гепатита С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии». – Гомель, 2022. – С. 26.

18. Полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы SOD2 (C47T, rs4880) и CAT (G262A, rs1001179) в патогенезе хронического гепатита С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко, Н.В. Галеева, Э.Р. Гирфанутдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т. 16, №1. – С. 20-27. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(1).20-27.

19. Гинятуллин, Р.Р. Коморбидная патология и полиморфизм генов антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // Международная научно-практическая конференция «Новое в диагностике, лечении и профилактике социально значимых инфекций». – Уфа, 2022. – С. 36.

20. Гинятуллин, Р.Р. Коморбидная патология и полиморфизм генов ферментов антиоксидантной системы у больных хроническим гепатитом С / Р.Р. Гинятуллин, И.Э. Кравченко // IX Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». - Сочи, 2022. – С. 107 –108.

21. Кравченко, И.Э. Патогенетические аспекты коморбидных состояний при хроническом гепатите С / И.Э. Кравченко, Р.Р. Гинятуллин, Э.Р. Гирфанутдинова // XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием). – Москва, 2023. – С. 111 – 112.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АОС – антиоксидантная система

ВГС – вирус гепатита С

ГАУЗ РКИБ – ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ДН – диспансерное наблюдение

ИК – индекс коморбидности

КАТ – каталаза

КИЗ – кабинет инфекционных заболеваний

КС – коморбидные состояния

ОНП – однонуклеотидные полиморфизмы

ОШ – отношение шансов

ПВТ – противовирусная терапия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СОД – супероксиддисмутаза

ФП – фиброз печени

ХГС – хронический гепатит С

CAT – catalase

F – стадия фиброза по шкале METAVIR

HCV – Hepatitis C Virus

SOD2 – Superoxide dismutase 2