



Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени

М.А. Черепнин, В.В. Цуканов ✉, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сопоставить клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вирусного гепатита С (HCV) в зависимости от выраженности фиброза печени (ФП).

Дизайн: сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении.

Материалы и методы. Всего было обследовано 297 больных с генотипом 1 HCV и 231 пациент с генотипом 3 HCV. Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени. Всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы. ФП изучали методом сдвиговой волны транзитной эластографии с оценкой по шкале METAVIR.

Результаты. Выраженный ФП был ассоциирован в обеих группах пациентов с увеличением частоты печёночных жалоб, гепатомегалии и спленомегалии, увеличением содержания билирубина и аланинаминотрансферазы в крови, снижением количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови. Только у пациентов с генотипом 3 HCV определялись повышение вирусной нагрузки и тенденция к снижению доли нейтрофилов в крови у лиц с 3–4 стадией ФП в сравнении с 0–2 стадией ФП по METAVIR.

Заключение. Мы полагаем, что объяснение более высокой частоты выраженного ФП у больных с генотипом 3 HCV, вероятно, заключается в более значительной деформации иммунного ответа, приводящего к увеличению вирусной нагрузки и агрессивному течению патологии.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, генотип вируса, фиброз печени, клинические проявления.

Для цитирования: Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 вируса гепатита С в зависимости от выраженности фиброза печени. Доктор.Ру. 2023;22(2):32–38. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38



Clinical Manifestations in Patients with Genotypes 1 and 3 of Viral Hepatitis C, Depending on the Severity of Liver Fibrosis

M.A. Cherepnin, V.V. Tsukanov ✉, A.A. Savchenko, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh, A.G. Borisov

Scientific Research Institute of Medical Problems of the North — separate division of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science; 3 G, Partizana Zheleznyaka street, Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

ABSTRACT

Aim: to compare the clinical manifestations in patients with genotypes 1 and 3 of viral hepatitis C (HCV) depending on the severity of liver fibrosis (LF).

Study Design: a comparative study of randomized groups of patients treated in an inpatient or outpatient setting.

Materials and methods. A total of 297 patients with HCV genotype 1 and 231 patients with HCV genotype 3 were examined. The diagnosis of chronic viral hepatitis C was established according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver. All patients underwent clinical and biochemical blood tests, ultrasound examination of the liver and pancreas. LF was studied by shear wave transient elastometry with METAVIR score.

Results. Severe LF was associated in both groups of patients with an increase in the frequency of liver complaints, hepatomegaly and splenomegaly, an increase in the content of bilirubin and alanine aminotransferase in the blood, a decrease in the number of platelets and the concentration of albumin in the blood. Only in patients with HCV genotype 3 was an increase in viral load and a trend towards a decrease in the proportion of neutrophils in the blood in patients with stages 3–4 LF compared with 0–2 stages of LF according to METAVIR.

Conclusion. We think that the explanation for the higher incidence of severe LF in patients with HCV genotype 3 is probably a more significant deformation of the immune response, leading to an increase in viral load and an aggressive course of pathology.

Keywords: viral hepatitis C, virus genotype, liver fibrosis, clinical manifestations.

For citation: Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Borisov A.G. Clinical manifestations in patients with genotypes 1 and 3 of viral hepatitis C, depending on the severity of liver fibrosis. Doctor.Ru. 2023;22(2):32–38. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-32-38

✉ Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — E-mail: gastro@impn.ru

ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС), несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, является одной из ведущих проблем здравоохранения на планете и одной из ведущих причин заболеваний печени. В 2020 г. противовирусное лечение ХВГС было проведено у 641 000 больных, а общее количество пациентов с этой патологией составило 56,8 млн человек [1]. ХВГС нередко приводит к развитию цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака, печёночной недостаточности [2, 3].

Существуют 8 основных генотипов вируса гепатита С (HCV) [4], которые не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [5]. Наиболее часто встречаются генотипы 1 и 3 HCV [6]. В последнее время возникла дискуссия о том, какой генотип чаще ассоциируется с неблагоприятным течением ХВГС [7]. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивное течение имеет генотип 1 [8, 9]. Другие исследователи выделяют генотип 3 HCV как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса [10]. В этой связи сравнительное изучение клинических проявлений ХВГС у пациентов с генотипами 1 и 3 в зависимости от выраженности ФП является актуальным.

Цель исследования — сопоставить клинические проявления у пациентов с генотипами 1 и 3 HCV в зависимости от выраженности ФП.

Дизайн исследования: сравнительное исследование случайных групп пациентов, находившихся на стационарном или амбулаторном лечении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск). Всего было обследовано 528 больных ХВГС, из них 297 пациентов с генотипом 1 HCV (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст 43,8 года) и 231 человек с генотипом 3 HCV (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст 43,6 года). Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Критериями включения явились объективно диагностированный ХВГС с генотипом 1 или 3 HCV при исключении других генотипов HCV и других этиологических факторов заболеваний печени; пациенты в возрасте 18–60 лет, подписавшие информированное согласие на обследование. Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет и старше 60 лет; пациенты, получавшие ранее противовирусное лечение ХВГС; ВИЧ-инфекция; онкологические заболевания; другие хронические заболевания печени различной этиологии (другие вирусные гепатиты, описторхоз, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.); туберкулез; беременность; выраженные хронические заболевания различных органов и систем; пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Клиническая симптоматика изучалась с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций. Диагноз ХВГС устанавливали при помощи эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров и РНК HCV по рекомендациям

Европейской ассоциации по изучению печени [11, 12]. Определение содержания РНК HCV осуществляли методом количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип вируса определяли с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполняли клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина, общего белка, альбумина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмина. Уровень активности ХВГС определяли по содержанию трансаминаз в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [13]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита в крови измеряли концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA; LKM-1; anti-LC1).

ФП определяли методом сдвиговой волны транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка степени ФП осуществляли по шкале METAVIR [14] в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 — ФП отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 — портальный и перипортальный ФП без септ ($5,9–7,2$ кПа); F2 — портальный и перипортальный ФП с единичными септами ($7,3–9,5$ кПа); F3 — портальный и перипортальный ФП с множественными септами (мостовидными), с порто-портальными и портоцентрными септами ($9,6–12,5$ кПа); F4 — цирроз печени ($\geq 12,6$ кПа).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Результаты исследования были представлены для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, медианой (Me) и интерквартильным интервалом ($Q_{25}–Q_{75}$). Достоверность между количественными показателями независимых выборок оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критериев Краскела–Уоллиса ($p_{кв}$) и Манна–Уитни. Для определения достоверности различий качественных признаков применяли вычисление отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ) для ОШ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота ФП F2 и F3–F4 стадий была выше у больных ХВГС с генотипом 3 HCV в сравнении с пациентами с генотипом 1 HCV, что само по себе является интересным фактом и предполагает некоторые клинико-лабораторные отличия при сопоставлении пациентов с этими генотипами (табл. 1).

Частота дисгевзии, астеновегетативного синдрома и иктеричности нарастала при увеличении стадии ФП у пациентов с обоими генотипами HCV. Частота жалоб на артралгию и миалгию увеличивалась в группе больных ХВГС с генотипом 3 HCV среди лиц с ФП F3–F4 стадии в сравнении с пациентами с ФП F0–F1 стадии в 7,6 раза, тогда как в аналогичных группах больных с генотипом 1 HCV — только в 3,3 раза (табл. 2).

По данным УЗИ частота гепатомегалии и спленомегалии отчетливо возрастала у пациентов с ФП F3–F4 стадии

в сравнении с лицами с ФА F0–F1 стадии у пациентов с обоими генотипами HCV (табл. 3).

Показатели вирусной нагрузки в крови не изменялись у больных с генотипом 1 HCV при различных стадиях ФП ($p_{\text{кв}} = 0,84$). У лиц с генотипом 3 HCV определялись другие

Таблица 1 / Table 1

Частота различных стадий фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) с генотипами 1 и 3 HCV
Incidence of various stages of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C (chronic HCV), genotypes 1 and 3

Группы пациентов	Стадия по METAVIR					
	F0–F1		F2		F3–F4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ХВГС с генотипом 3 (n = 231)	107	46,3	49	21,2	75	32,5
Больные ХВГС с генотипом 1 (n = 297)	201	67,7	35	11,8	61	20,5
ОШ (ДИ)	0,41 (0,29–0,59)		2,02 (1,26–3,23)		1,86 (1,25–2,76)	
p	< 0,001		= 0,004		= 0,003	

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ) для ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio and confidence interval for odd ratio.

закономерности. Уровень вирусной нагрузки в крови у лиц с ФП F3–F4 стадий значительно увеличивался в сравнении с пациентами с ФП F0–F2 стадий ($p_{\text{кв}} = 0,04$). Сравнение графиков вирусной нагрузки в зависимости от стадии ФП демонстрировало достоверные отличия при сопоставлении больных с генотипами 1 и 3 HCV (критерий ANOVA $p = 0,02$).

Мы изучили изменения количественных данных развернутого анализа крови в зависимости от выраженности ФП. Как среди пациентов с генотипом 3 HCV, так и у больных с генотипом 1 HCV анализ с применением критерия Краскела–Уоллиса не показал достоверных отличий при включении данных при ФП F0–F4 стадий (для генотипа 1 $p_{\text{кв}} = 0,5$; для больных с генотипом 3 $p_{\text{кв}} = 0,4$). Вместе с тем в обеих группах пациентов регистрировалось достоверное снижение абсолютного количества лейкоцитов в крови у пациентов с ФП F3–F4 стадии в сравнении с лицами с ФП F2 стадии (для генотипа 1 — $p = 0,04$, для генотипа 3 — $p = 0,02$). Критерий ANOVA, характеризующий связь показателей, при сравнении генотипов 1 и 3 не показывал отличий ($p = 0,36$).

У больных с генотипом 3 HCV отмечалось снижение относительного количества нейтрофилов среди лиц с ФП F4 стадии в сравнении с лицами с ФП F0, F1, F2, F3 стадий (критерий Краскела–Уоллиса 0,09), т.е. для генотипа 3 HCV определялась тенденция к снижению количества нейтрофилов в крови при увеличении стадии ФП. У пациентов с генотипом 1 HCV очевидных закономерностей связи количества нейтрофилов в крови и выраженности ФП не наблюдалось (рис. 1).

В биохимическом анализе содержание общего билирубина в крови увеличивалось при возрастании степени ФП в обеих группах пациентов с ХВГС (для генотипа 3 HCV — $p_{\text{кв}} = 0,002$; для генотипа 1 — $p_{\text{кв}} = 0,04$). Существенной

Таблица 2 / Table 2

Частота клинических проявлений в зависимости от стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV
Incidence of clinical manifestations depending on hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3

Симптомы	Стадия F0–F1 по METAVIR				Стадия F3–F4 по METAVIR				ОШ (ДИ) P _{1–2}	ОШ (ДИ) P _{3–4}	ОШ (ДИ) P _{1–3}	ОШ (ДИ) P _{2–4}
	1 — больные с генотипом 1 (n = 201)		2 — больные с генотипом 3 (n = 107)		3 — больные с генотипом 1 (n = 61)		4 — больные с генотипом 3 (n = 75)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Дисгевзия	6	2,9	2	1,9	15	24,6	19	25,3	0,62 (0,12– 3,12) = 0,72	1,04 (0,48– 2,27) > 0,9	10,6 (3,9– 28,8) < 0,001	17,81 (4,00– 79,25) < 0,001
Артралгия и миалгия	5	2,5	3	2,8	5	8,2	16	21,3	1,13 (0,26– 4,83) > 0,9	3,04 (1,04– 8,84) = 0,055	3,5 (0,98– 12,52) = 0,056	9,4 (2,63– 33,61) < 0,001
Астено- вегетативный синдром	7	3,5	12	11,2	16	26,2	22	29,3	3,5 (1,34– 9,18) = 0,01	1,04 (0,44– 2,50) > 0,9	9,85 (3,83– 25,37) < 0,001	3,29 (1,51– 7,17) = 0,003
Иктеричность	4	1,99	3	2,8	11	18	14	18,7	1,42 (0,31– 6,47) = 0,7	1,04 (0,44– 2,50) > 0,9	10,84 (3,31– 35,46) < 0,001	7,96 (2,2– 28,8) < 0,001

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio.

Данные ультразвукового исследования в зависимости от стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV

Ultrasound results depending on hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3

Данные УЗИ	Стадия F0–F1 по METAVIR				Стадия F3–F4 по METAVIR				ОШ (ДИ) P _{1–2}	ОШ (ДИ) P _{3–4}	ОШ (ДИ) P _{1–3}	ОШ (ДИ) P _{2–4}
	1 — больные с генотипом 1 (n = 201)		2 — больные с генотипом 3 (n = 107)		3 — больные с генотипом 1 (n = 61)		4 — больные с генотипом 3 (n = 75)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%				
Гепатомегалия (косой вер- тикальный размер печени более 150 мм)	16	7,9	32	29,9	12	19,7	19	25,3	4,93 (2,56– 9,52) < 0,001	1,81 (0,8–4,1) = 0,16	2,83 (1,26– 6,38) = 0,02	0,87 (0,45– 1,71) = 0,74
Спленомегалия (длина > 120 мм)	11	5,5	16	14,9	18	29,5	21	28	3,04 (1,35– 6,81) = 0,01	0,93 (0,44– 1,96) = 0,85	7,23 (3,18– 16,41) < 0,001	0,73 (0,33– 1,60) = 0,54
Конкременты желчного пузыря	11	5,5	5	4,7	5	8,2	14	9,3	0,85 (0,29– 2,5) > 0,9	1,15 (0,35– 3,83) > 0,9	1,54 (0,51– 4,63) = 0,54	4,68 (1,61– 13,64) = 0,003

Примечание. Достоверность различий показателей вычислена при помощи ОШ.

Note. Statistical significance was calculated using odd ratio.

Рис. 1. Изменения доли нейтрофилов крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0,39$.

Для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p_{KW} = 0,09$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей генотипов 1 и 3 HCV) — $p = 0,18$.

Критерий Манна–Уитни: $p_{1-2} = 0,07$; $p_{1-3} = 0,28$; $p_{1-4} = 0,87$; $p_{1-5} = 0,22$; $p_{6-10} = 0,03$; $p_{7-10} = 0,01$; $p_{8-10} = 0,02$; $p_{9-10} = 0,02$; $p_{1-5} = 0,29$; $p_{2-5} = 0,72$; $p_{3-5} > 0,9$; $p_{4-5} = 0,34$; $p_{5-10} = 0,04$

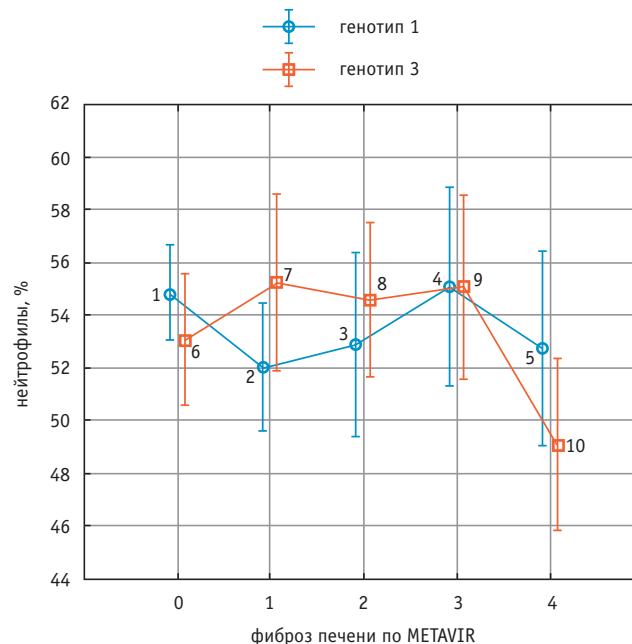
Fig. 1. Changes in neutrophil percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. For HCV genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0.39$.

For HCV genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p_{KW} = 0.09$.

ANOVA criterion (comparison of parameters of HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.18$.

Mann-Whitney test: $p_{1-2} = 0.07$; $p_{1-3} = 0.28$; $p_{1-4} = 0.87$; $p_{1-5} = 0.22$; $p_{6-10} = 0.03$; $p_{7-10} = 0.01$; $p_{8-10} = 0.02$; $p_{9-10} = 0.02$; $p_{1-5} = 0.29$; $p_{2-5} = 0.72$; $p_{3-5} > 0.9$; $p_{4-5} = 0.34$; $p_{5-10} = 0.04$



разницы при сравнении графиков больных с генотипом 1 или 3 не регистрировалось (критерий ANOVA $p = 0,13$) со слабой тенденцией более значительного увеличения показателей общего билирубина крови при выраженном ФП у больных с генотипом 3 HCV.

Содержание АЛТ в крови значительно увеличивалось у пациентов с ФП F3–F4 степени в сравнении с лицами с ФП F0–F1 степени как у больных с генотипом 1 HCV, так и у лиц с генотипом 3 HCV (рис. 2).

Содержание альбумина и количества тромбоцитов в крови уменьшалось у пациентов с ФП F3 и F4 стадий в сравнении с пациентами с ФП менее выраженных стадий без значительных отличий между носителями генотипов 1 и 3 HCV (рис. 3 и рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на успехи в лечении [15], проблема ХВГС остается для России весьма актуальной в связи с сохраняющимся значительным пулом больных [16]. Достижения в противовирусной терапии ХВГС позволили обратить внимание на лечение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [17]. Европейская

ассоциация по изучению печени и Американская ассоциация по исследованию заболеваний печени считают эту проблему весьма значительной [18, 19]. В современных работах подчеркивается риск развития ГЦК после успешной противовирусной терапии при наличии выраженного ФП [20]. Пациенты с генотипом 3 HCV привлекают в этом плане особое внимание в связи с агрессивностью течения, резистентностью к терапии, более высокой частотой ФП и реальной вероятностью развития осложнений [21–25]. Необходимо подчеркнуть, что в доступной литературе работы по изучению зависимости клинических проявлений ХВГС с разными генотипами от выраженности ФП немногочисленны [26, 27], что затрудняет определение маркеров риска развития ГЦК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное обследование 297 больных с генотипом 1 HCV и 231 пациентов с генотипом 3 HCV показало превалирование ФП F3–F4 стадий у лиц с генотипом 3. Выраженный ФП был ассоциирован в обеих группах пациентов с увеличением частоты печеночных жалоб, частоты гепатомегалии и спленомегалии на УЗИ, увеличением содержания билирубина и АЛТ в крови,

Рис. 2. Изменения уровня аланинаминотрансферазы в крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} = 0,002$.

Для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p_{\text{KW}} < 0,001$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p = 0,33$

Fig. 2. Changes in ALT percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. For HCV genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} = 0.002$.

For HCV genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p_{\text{KW}} < 0.001$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.33$

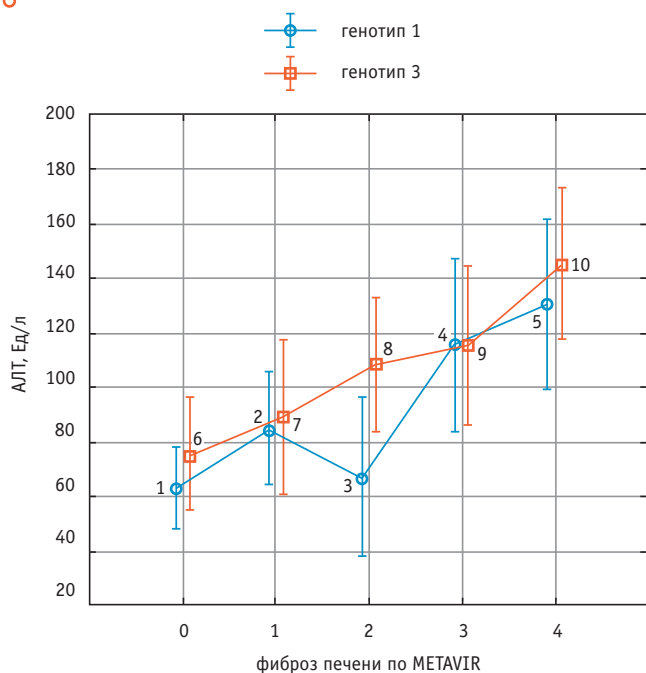


Рис. 3. Изменения содержания альбумина в крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p = 0,04$.

Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p = 0,03$.

Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p > 0,9$

Fig. 3. Changes in albumin percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. Kruskal–Wallis test for genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p = 0.04$.

Kruskal–Wallis test for genotype 3 (b) (1–2–3–4–5) — $p = 0.03$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p > 0.9$

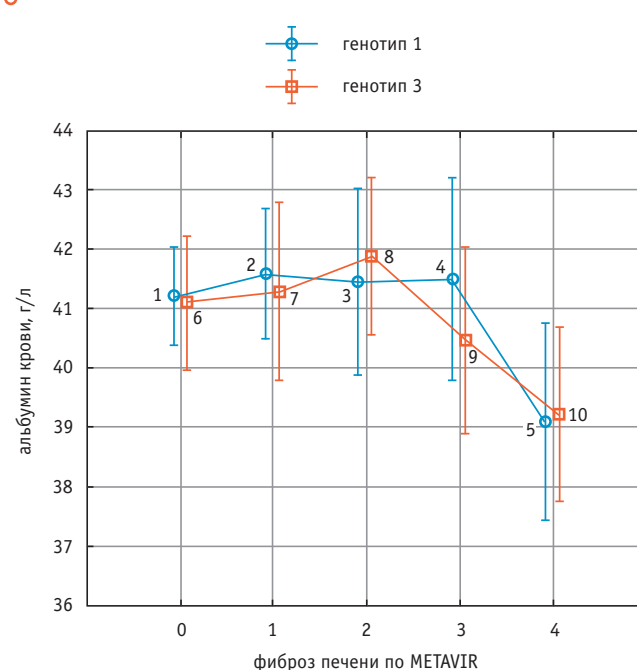


Рис. 4. Изменения количества тромбоцитов крови при увеличении стадии фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с генотипами 1 и 3 HCV.

Примечание. Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 1 HCV (показатели 1–2–3–4–5) — $p = 0,02$.

Критерий Краскела–Уоллиса для генотипа 3 HCV (показатели 6–7–8–9–10) — $p = 0,005$.

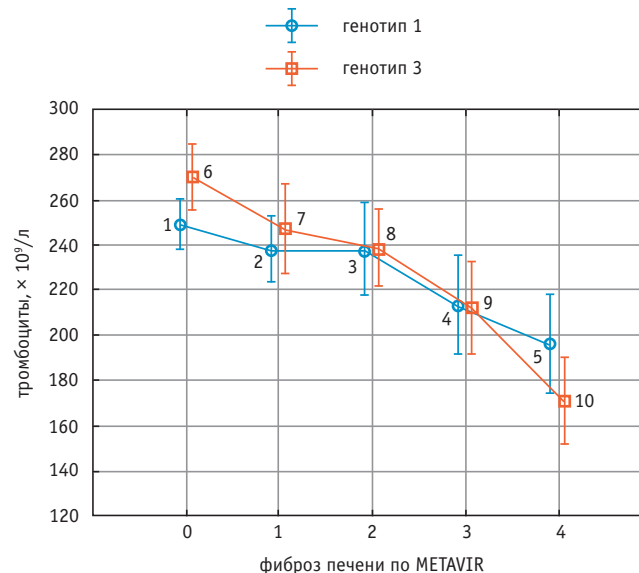
Критерий ANOVA (сравнение показателей пациентов с генотипами 1 и 3 HCV) — $p = 0,11$

Fig. 4. Changes in platelet percentage with increasing hepatic fibrosis stage in patients with chronic viral hepatitis C, genotypes 1 and 3.

Note. Kruskal–Wallis test for genotype 1 (1–2–3–4–5) — $p = 0.02$.

Kruskal–Wallis test for genotype 3 (6–7–8–9–10) — $p = 0.005$.

ANOVA criterion (comparison of patients with HCV genotypes 1 and 3) — $p = 0.11$



снижением количества тромбоцитов и концентрации альбумина в крови. Только у пациентов с генотипом 3 HCV определялись повышение вирусной нагрузки и тенденция к снижению доли нейтрофилов в крови у лиц с ФП F3–F4 стадий в сравнении с ФП F0–F2 стадий. Мы полагаем, что объяснение более высокой частоты выраженного ФП у больных с генотипом 3 HCV, вероятно, заключается в более значительной деформации

иммунного ответа, приводящего к увеличению вирусной нагрузки и агрессивному течению патологии. Мы считаем, что пациенты с генотипом 3 HCV нуждаются в активном диспансерном наблюдении для профилактики развития цирроза печени и ГЦК. Маркерами, указывающими на опасность прогрессирования заболевания, следует считать содержание нейтрофилов в крови и высокий уровень вирусной нагрузки.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Черепнин М.А. — клиническое обследование больных вирусным гепатитом С, математическая обработка материала, формирование рисунков и таблиц, участие в написании текста статьи; Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Савченко А.А. — методическое руководство лабораторными исследованиями и интерпретация лабораторных исследований; Васютин А.В. — подготовка обзора литературы, написание текста статьи; Тонких Ю.Л. — методическое руководство инструментальными исследованиями и интерпретация инструментальных исследований; Борисов А.Г. — клиническое обследование больных вирусным гепатитом С.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Cherepnin, M.A. — clinical examination of patients with viral hepatitis C, mathematical processing of the material, the formation of figures and tables, participation in writing the text of the article; Tsukanov, V.V. — development of research design, verification of critical content, correction of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Savchenko, A.A. — methodological guidance of laboratory research and interpretation of laboratory research; Vasyutin, A.V. — preparation of a literature review, writing the text of the article; Tonkikh, Yu.L. — methodological guidance of instrumental studies and interpretation of instrumental studies; Borisov, A.G. — clinical examination of patients with viral hepatitis C.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Финансирование / Funding source

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

This study was not supported by any external sources of funding.

Этическое утверждение / Ethics approval

Проведение исследования одобрено этическим комитетом ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 4 от 02.08.2019).

The study was approved by the Ethics Committee of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Science (protocol No. 4, August 2, 2019).

Об авторах / About the authors

Черепнин Михаил Александрович / Cherepnin, M.A. — младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. E-mail: mikhail.cherepnin@yandex.ru

Цуканов Владислав Владимирович / Tsukanov, V.V. — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Савченко Андрей Анатольевич / Savchenko, A.A. — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3132-8260. <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>. E-mail: aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович / Vasyutin, A.V. — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна / Tonkikh, Yu.L. — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru

Борисов Александр Геннадьевич / Borisov, A.G. — к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 9570-2254. <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>. E-mail: 2410454@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2022;7(5):396–415. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6
2. Ghany M.G., Morgan T.R.; AASLD-IDS A Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology.* 2020;71(2):686–721. DOI: 10.1002/hep.31060
3. Younossi Z., Papatheodoridis G., Cacoub P. et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: a multi-faceted chronic disease. *J. Viral. Hepat.* 2018;25(Suppl. 3):6–14. DOI: 10.1111/jvh.13005
4. Borgia S.M., Hedskog C., Parhy B. et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J. Infect. Dis.* 2018;218(11):1722–1729. DOI: 10.1093/infdis/jiy401
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461(7262):399–401. DOI: 10.1038/nature08309
6. Thrift A.P., El-Serag H.B., Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;14(2):122–132. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.176
7. Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив.* 2012;84(11):4–10. Batskikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Hepatitis C virus genotype 3: that simple, yet that complex. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2012;84(11):4–10. (in Russian)
8. Silini E., Bono F., Cividini A. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology.* 1995;21(2):285–290. DOI: 10.1002/hep.1840210204
9. Щаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):59–66. Shchаницына С.Е., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N. et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019;91(2):59–66. (in Russian). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000082
10. Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann. Gastroenterol.* 2018;31(5):541–551. DOI: 10.20524/aog.2018.0281
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.* 2017;66(1):153–194. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.09.001
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J. Hepatol.* 2018;69(2):461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
13. Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89(8 Suppl.):S177–S181.
14. Poyndar T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIR, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIR groups. *Lancet.* 1997;349(9055):825–832. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07642-8
15. Hayes C.N., Imamura M., Tanaka J., Chayama K. Road to elimination of HCV: Clinical challenges in HCV management. *Liver Int.* 2022;42(9):1935–1944. DOI: 10.1111/liv.15150
16. Isakov V., Nikityuk D. Elimination of HCV in Russia: Barriers and Perspective. *Viruses.* 2022;14(4):790. DOI: 10.3390/v14040790
17. Russo F.P., Zanetto A., Pinto E. et al. Hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: where do we stand? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(1):500. DOI: 10.3390/ijms23010500
18. Singal A.G., Lampertico P., Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J. Hepatol.* 2020;72(2):250–261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.025
19. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2021;73(Suppl. 1):4–13. DOI: 10.1002/hep.31288
20. Ahumada A., Rayón L., Usón C. et al. Hepatocellular carcinoma risk after viral response in hepatitis C virus-advanced fibrosis: Who to screen and for how long? *World J. Gastroenterol.* 2021;27(40):6737–6749. DOI: 10.3748/wjg.v27.i40.6737
21. Zhuang L., Li J., Zhang Y. et al. Real-world effectiveness of direct-acting antiviral regimens against Hepatitis C Virus (HCV) genotype 3 infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Hepatol.* 2021;23:100268. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.09.012
22. Probst A., Dang T., Bochud M. et al. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression—a systematic review and meta-analysis. *J. Viral. Hepat.* 2011;18(11):745–759. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x
23. Elsheikh M.E.A., McClure C.P., Tarr A.W., Irving W.L. Sero-reactivity to three distinct regions within the hepatitis C virus alternative reading frame protein (ARFP/core+1) in patients with chronic HCV genotype-3 infection. *J. Gen. Virol.* 2022;103(3):001727. DOI: 10.1099/jgv.0.001727
24. Abulitifu Y., Lian J., Adilijiang M. et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir-velpatasvir in patients with cirrhosis associated with genotype 3 hepatitis C infection in Xinjiang, China. *Infect. Drug. Resist.* 2022;15:6463–6470. DOI: 10.2147/IDR.S385071
25. Loo J.H., Xu W.X.F., Low J.T. et al. Efficacy and safety of sofosbuvir/velpatasvir with or without ribavirin in hepatitis C genotype 3 compensated cirrhosis: a meta-analysis. *World J. Hepatol.* 2022;14(6):1248–1257. DOI: 10.4254/wjh.v14.i6.1248
26. McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I. et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern. Med.* 2014;174(2):204–212. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.12505
27. Wu N., Rao H.Y., Yang W.B. et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chin. Med. J. (Engl).* 2020;133(3):253–261. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000629

Поступила / Received: 16.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 27.02.2023