

ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ КАК ИСХОД ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

А.А. Сухорук¹, О.А. Герасимова², Е.В. Эсауленко¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия

Liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C

A.A. Sukhoruk¹, O. A. Gerasimova², E.V. Esaulenko¹,

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

² Russian Science Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Заболеваемость хроническим гепатитом С в Санкт-Петербурге более чем в 3 раза превышает среднероссийские показатели и составляет 124,4 на 100 тыс. населения. Число пациентов с циррозом печени также значительно.

Цель исследования: изучение демографических и клиничко-эпидемиологических характеристик пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Материалы и методы: в статье проанализирован собственный опыт наблюдения 100 больных хроническим гепатитом С с исходом в цирроз печени в возрасте от 31 до 70 лет. Пациенты с сопутствующим инфицированием вирусами гепатитов А и В, ВИЧ, злоупотребляющие алкоголем, наркозависимые, а также получавшие ранее противовирусную терапию в исследование не включались. Цирротическая стадия заболевания диагностировалась на основании совокупности результатов клиничко-лабораторных и инструментальных исследований.

Результаты: большинство больных (86,2 % мужчин и 81,7 % женщин) относятся к социально адаптированным лицам трудоспособного возраста. В структуре вероятных путей передачи доминирует заражение при выполнении медицинских манипуляций (25,6 % у мужчин и 57,1 % у женщин). У 23,2 % пациентов антитела к вирусу гепатита С впервые были обнаружены одновременно с диагностированием цирроза. Доминирующее положение занимает генотип 1 (65,7 %). Вирусная нагрузка более 800 тыс. МЕ/мл выявлена у 36,7 % пациентов. Обращает на себя внимание тот факт, что активность АлАТ была нормальной или не превышала 2 верхних границ нормы у 59 % обследованных, АсАТ — у 47 %. Нормальные показатели общего билирубина зарегистрированы у 37 % пациентов.

Заключение: первое выявление антител к вирусу гепатита С на стадии цирроза, отсутствие желтухи, нормальная или низкая цитолитическая активность еще раз подтверждают необходимость скринингового обследования на маркеры вируса гепатита С. Доминирование генотипа 1, вероятно, связано, с одной стороны, с особенностями путей передачи, а с другой — со скоростью трансформации хронического гепатита в цирроз.

Ключевые слова: гепатит С, цирроз печени, генотипы вируса гепатита С.

Abstract

The incidence of chronic hepatitis C in St. Petersburg is 124.4 per 100 000 population. The number of patients with liver cirrhosis is significant.

Aim of this study: to examine the demographic, clinical and epidemiological characteristics of patients with cirrhosis in the results of chronic hepatitis C.

Materials and methods: 100 patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C in age 31–70 years were included. Patients with infection hepatitis viruses A and B, HIV, alcohol abuse, drug addicts, previously received antiviral therapy were excluded. Liver cirrhosis was diagnosed on the basis clinical, laboratory and instrumental investigations.

Results: most patients (86,2 % male and 81,7 % female) are socially adapted. In 23,2 % of patients antibodies to hepatitis C virus were first detected simultaneously with the diagnosis of cirrhosis. Medical procedures were the most common route of infection (25,6 % male and 57,1 % female). Genotype 1 was dominant (65,7 %). Viral load over 800 000 IU/ml was detected in 36,7 % of patients. ALT activity was normal or not more than 2 upper limit of normal in 59 % of patients, AST — 47 %. Normal levels of total bilirubin were recorded in 37 % of cases.

Conclusions: the first detection of antibodies to hepatitis C virus at the stage of cirrhosis, absence of jaundice, normal or low cytolytic activity once again confirms the need for screening for markers of hepatitis C virus. Dominance of genotype 1 is probably due on the one hand with features routes of transmission, and the other — with the speed of transformation chronic hepatitis to cirrhosis.

Key words: hepatitis C, liver cirrhosis, genotypes of hepatitis C virus.

Введение

Проблема хронических вирусных гепатитов в течение многих лет остается одной из самых актуальных. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 130 – 170 млн больных хроническим гепатитом С (ХГС), из них в Европе более 9 млн человек [1, 2]. В Российской Федерации зарегистрировано около 2 млн больных ХГС [3].

В нашей стране в этиологической структуре хронических вирусных заболеваний печени ХГС устойчиво занимает первое место – по данным 2010 г. его доля составляет 73,8% [4]. В Санкт-Петербурге заболеваемость ХГС увеличивается из года в год и достигает 124,4 на 100 тыс. человек (2009 г.), что в 3 раза превышает показатели в среднем по России [5]. Соответственно, в ближайшие годы ожидается и увеличение числа пациентов с исходами хронического заболевания печени (цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома).

Цель исследования – изучить демографические и клинико-эпидемиологические характеристики пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Материалы и методы

В исследование было включено 100 пациентов в возрасте от 31 до 70 лет с цирротической стадией ХГС. У большинства пациентов группы (75%) цирроз печени был в фазе субкомпенсации (класс В по Child – Turcotte – Pugh), у остальных – в фазе компенсации. Пациенты с сопутствующим инфицированием вирусами гепатита А и В, ВИЧ-инфекцией в исследование не включались. Активное злоупотребление алкоголем, наркозависимость в течение 6 месяцев, предшествующих началу исследования, также являлись критериям исключения. Этиотропная терапия никому из пациентов не проводилась.

Исследование проведено на базе кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета совместно с Российским научным центром радиологии и хирургических технологий, Клинической инфекционной больницей им. С.П. Боткина и Научно-исследовательским институтом гриппа в период с 2010 по 2013 г.

Подтверждение диагноза ХГС проводили путем обнаружения антител к вирусу гепатита С (ВГС) не менее 2 раз за период исследования.

Цирротическая стадия заболевания диагностировалась на основании совокупности результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований.

В исследовании анализировали возраст, пол, данные эпидемиологического анамнеза (вероят-

ные пути инфицирования, срок между первым выявлением антител к ВГС и диагностированием цирроза печени), лабораторные показатели (активность АЛАТ, АсАТ, уровень общего билирубина), а также вирусную нагрузку и генотипическую структуру ВГС.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Excel 2003 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями, а также медианами. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми результаты считались при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Для выявления силы связи использовался двусторонний корреляционный анализ Пирсона.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены Этическим комитетом при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие, составленное на основании действующего законодательства.

Результаты и обсуждение

В исследуемую группу было включено сопоставимое число мужчин и женщин (51 и 49 соответственно). Не выявлено различий в возрасте между группами – средний возраст составил $48,3 \pm 8,9$ лет (мужчины) и $51,5 \pm 9,2$ лет (женщины).

При анализе демографических характеристик установлено, что подавляющее число пациентов обоих полов были в трудоспособном возрасте, что имеет большое социально-экономическое значение (рис. 1).

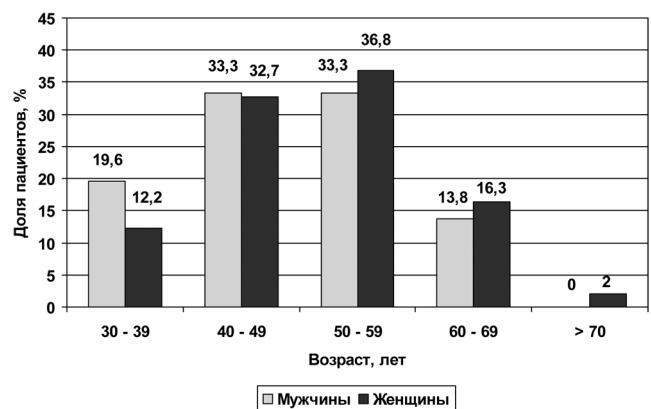


Рис. 1. Демографическая структура пациентов (n = 100)

Социальный статус пациентов характеризовался наличием высшего образования у 53% пациентов, 54% имеют ту или иную группу инвалидности, продолжают работать 46%, являются пенсионерами 15%.

Уточнить вероятные пути инфицирования удалось у 41,2% мужчин и 61,2% женщин (рис. 2). Половой путь передачи от инфицированной жены (медицинского работника) установлен у одного мужчины. У большинства мужчин и женщин доминирует указание на проведение медицинских манипуляций (операции, гемотрансфузии, донорство). Вместе с тем, употребление наркотиков, наличие татуировок больше характерны для мужчин. Структура вероятных путей передачи ВГС у пациентов с циррозом отличается от пациентов без цирроза. Так, в Северо-Западном Федеральном округе по данным 1997 г. парентеральное введение наркотиков и медицинские манипуляции составляли 28,7 и 24,4% соответственно, а сексуальные контакты и другие пути передачи в быту не превышали 9,1% [4].

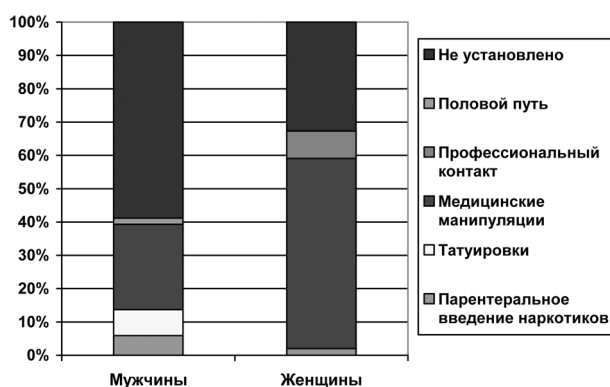


Рис. 2. Структура вероятных путей передачи ВГС

Также нами была проанализирована длительность периода от момента первого выявления маркеров ВГС до диагностирования цирроза печени (рис. 3). Большинство пациентов в течение многих лет знали о наличии инфекции, однако не получали этиотропного лечения. Обращает на себя внимание, что у 23,2% пациентов антитела к ВГС были обнаружены одновременно с циррозом печени, что свидетельствует о недостаточном скрининге на маркеры вирусных гепатитов и, в частности, ВГС.

Группы крови по системе ABO и Rh-фактору были определены у 72 (36 мужчин и 36 женщин) пациентов. Известно, что в структуре распространенности различных групп крови по системе ABO у доноров Санкт-Петербурга доминируют О (I) и А (II) группы, В (III) и АВ (IV) встречаются реже [6]. Наши данные показывают сходную тенденцию, однако среди пациентов с циррозом печени груп-

па А (II) на 11,1% встречается чаще, чем О (I), тогда как в среднем в популяции частота встречаемости этих групп практически одинакова (табл.). Вместе с тем, эти различия не являются статистически достоверными ($p = 0,101$).

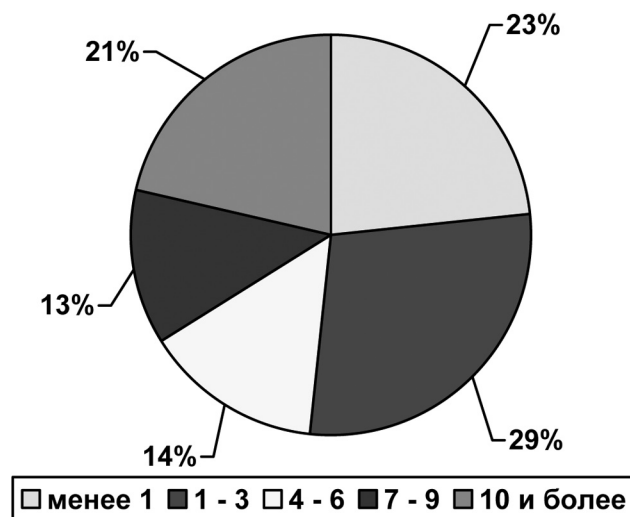


Рис. 3. Длительность периода от первого обнаружения маркеров ВГС до диагностирования цирроза печени (в годах)

Таблица

Частота встречаемости групп крови по системе ABO у пациентов и доноров в Санкт-Петербурге

Группа крови	Пациенты, %	Доноры, %
О (I)	33,3	35,9
А (II)	44,4	35,6
В (III)	16,7	19,9
АВ (IV)	5,6	8,6
Всего	100	100

При анализе с учетом пола пациентов разница становится еще более заметной, и у мужчин частота встречаемости А (II) достоверно выше ($p = 0,0084$), чем О (I), тогда как у женщин подобной разницы не выявлено (рис. 4). Имеются различия и в распространенности АВ (IV) группы — у женщин она регистрировалась достоверно чаще ($p = 0,048$), чем у мужчин.

Интересна и частота встречаемости резус-отрицательной группы крови. У наших пациентов она отмечалась в 9,9% случаев, тогда как в среднем в популяции ее частота составляет 15,8%.

Генотипирование ВГС было выполнено 67 пациентам. Установлено, что доминирующее положение занимает генотип 1 (65,7%), а генотип 3 составляет только 23,4%, что кардинально отличается от генотипической структуры ВГС у пациентов без

цирроза, у которых эти генотипы регистрируются с примерно одинаковой частотой [7]. При анализе субтипов генотипа 1 вариант 1b встречается в 90% случаев. Генотип 2 выявлен только у 4 пациентов, у одной — зарегистрирован микст из генотипов 1b и 3a. У трех пациентов генотип не был определен в связи с низкой вирусной нагрузкой.

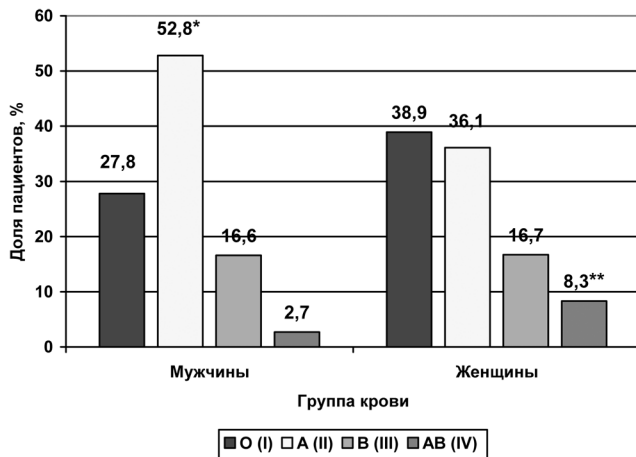


Рис. 4. Распространенность групп крови у пациентов (n = 72); * — p 0,0084 ** — p 0,048

При детальном анализе соотношения распространенности генотипов 1 и 3 с учетом пола пациентов тенденции сохраняются, но являются еще более выраженными у женщин. Так, у женщин генотип 1 встречается в 84,4% случаев, тогда как у мужчин — в 58,6%. Подобная закономерность может быть объяснена особенностями путей передачи вируса. Так, по данным К.В. Жданова и соавт. [8], в Санкт-Петербурге генотип 3 доминирует среди наркоманов и лиц моложе 20 лет, а генотип 1 (а в частности субтип 1b) доминирует у пациентов отделений гемодиализа. В нашем исследовании показано, что у подавляющего большинства женщин в анамнезе имелись указания на медицинские вмешательства (операции, роды, аборт).

Не выявлено возрастных различий пациентов с генотипами 1 и 3. Средний возраст инфицированных генотипом 1 составил $50,4 \pm 8,6$ лет, а генотипом 3 — $50,6 \pm 7,7$ лет.

При обращении в наши клиники 44 пациентам было выполнено молекулярно-биологическое исследование, в результате которого у всех пациентов обнаружили наличие РНК ВГС в плазме крови. Определение уровня вирусной нагрузки (ВН) провели 30 пациентам. Высокая ВН (более $800\,000$ МЕ/мл) выявлена у 36,7% пациентов (медиана $3,92 \times 10^6$ МЕ/мл). Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем вирусной нагрузки и возрастом пациентов ($r\,0,380$, $p\,0,035$). Уровень вирусной нагрузки не зависел от пола ($p\,0,718$) пациентов и генотипа вируса ($p\,0,275$).

В результатах биохимического анализа крови обращает на себя внимание низкая цитолитическая активность и нормальные показатели общего билирубина у значительной доли пациентов. Активность АЛАТ при первом обращении у 21% пациентов не превышала нормальных значений (40 МЕ/л), а у 38% составляла в среднем $60,4 \pm 12,9$ МЕ/л, т.е. не более 2 значений верхней границы нормы (ВГН). Сходные данные получены и при анализе активности АсАТ — у 12% норма, у 35% не более 2 ВГН (среднее значение $64,4 \pm 12,5$ МЕ/л). Уровень общего билирубина у 37% пациентов был менее $20,5$ мкмоль/л (норма).

Заключение

Таким образом, цирроз печени в исходе ХГС представляет собой большую медицинскую и экономическую проблему из-за вовлечения трудоспособных, социально-адаптированных лиц.

Почти у четверти пациентов наличие ВГС в организме было выявлено на стадии цирроза печени. Доминирование генотипа 1, вероятно, связано, с одной стороны, с особенностями путей передачи, а с другой — со скоростью трансформации хронического гепатита в цирроз.

Отсутствие желтухи, нормальная или низкая цитолитическая активность еще раз подтверждают необходимость скринингового обследования на маркеры ВГС.

Литература

1. World Health Organization. Viral hepatitis: Report by the Secretariat. — URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_15-en.pdf (дата обращения 17 февраля 2014 г.)
2. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: Framework for global action. — URL: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf (дата обращения 17 февраля 2014 г.)
3. Шахгильдян, И.В. Характеристика хронических парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации. Обоснование необходимости и оценка эффективности вакцинации против гепатитов А и В больных хроническими заболеваниями печени / И.В. Шахгильдян [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 127 — 128.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жебруна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. — 116 с.
5. Мукомолов, С.Л. Эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации в 1999 — 2009 гг. / С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова // Инфекция и иммунитет. — 2011. — Т. 1, № 3. — С. 255 — 262.
6. Феофанова, А.В. Иммуногематологическая оценка методов гемокомпонентной терапии у онкологических больных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Феофанова. — СПб.: СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, 2010. — 16 с.
7. Эсауленко, Е.В. Гепатит С: взгляд на проблему / Е.В. Эсауленко // В мире вирусных гепатитов. — 2013. — № 4. — С. 14 — 19.
8. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.

References

1. World Health Organization. Viral hepatitis: Report by the Secretariat. [Internet] [cited 2014 Feb 17]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB126/B126_15-en.pdf
2. World Health Organization. Prevention and control of viral hepatitis infection: Framework for global action. [Internet] [cited 2014 Feb 17]. Available from: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/GHP_framework.pdf
3. Shakhgildyan IV, Yasinskiy AA, Mikhaylov MI, et al. *Jurnal infektologii*. 2010; 2(4): 127-128.
4. Pokrovskiy VI, Zhebrun AB, editors. Viral hepatitis in the Russian Federation: Analytical review. Issue 8. St.Petersburg: Saint-Petersburg Pasteur Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology; c 2011. 116p.
5. Mukomolov SL, Levakova IA. *Infektsiya i immunitet*. 2011; 1(3): 255–262.
6. Feofanova AV. Immunogematologicheskaya otsenka metodov gemokomponentnoy terapii u onkologicheskikh bolnykh [Immunohaematological assessment methods gemokomponentnoy therapy in cancer patients] [master's thesis]. Saint-Petersburg (Russia): SPbGMU; 2010. Russian.
7. Esaulenko YeV. *V mire virusnykh gepatitov*. 2013; 4: 14-9.
8. Zhdanov KV, Lobzin Yu V, Gusev DA, et al. Viral hepatitis. Saint-Petersburg (Russia): Foliant; c2011. 304p.

Авторский коллектив:

Сухорук Анастасия Александровна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: + 7-921-975-31-75, e-mail: amaranta1981@mail.ru

Герасимова Ольга Анатольевна — ведущий научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий, д.м.н.; тел.: + 7-981-814-89-86, e-mail: ren321@mail.ru

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-324-30-50, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru