

Роль хронических вирусных гепатитов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

Н.И. Громова

ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, Москва

Role of chronic viral hepatitis in development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

N.I. Gromova

Polyclinic of the Administration of the President of Russian Federation

Аннотация

С целью изучения частоты развития необратимых изменений печени у больных вирусными гепатитами проведено эпидемиологическое и клиничко-лабораторное обследование 578 больных вирусными гепатитами В, С и D. Из них у 58 больных подтверждено развитие цирроза печени вирусной этиологии. Частота формирования цирроза печени достоверно различалась в группах больных с вирусными гепатитами разной этиологии: так у больных хроническим гепатитом С (ХГС) она составила 14,3%, у больных хроническим гепатитом В без дельта-агента – 7%, тогда как среди больных с сочетанным инфицированием вирусами гепатитов В и дельта процент формирования цирроза печени был в 10 раз выше – 73,3%. Кроме того, среди больных хроническим гепатитом В (ХГВ) чаще, чем в группе больных ХГС, отмечалось формирование гепатоцеллюлярной карциномы – в 23,8% и 13,5% случаев соответственно. Летальность у больных циррозом печени в исходе ХГВ была выше и составила 42,9%, в исходе ХГС – 16,2%.

Ключевые слова

Хронические вирусные гепатиты В, С и D, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, естественное течение, эффективность лечения.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 2 млрд. человек, инфицированных вирусами парентеральных гепатитов, что составляет 5-6% населения. Из них наиболее важное значение имеют заболевания, обусловленные вирусами гепатитов В, С и D.

Термин «гепатит В» утвержден научной группой экспертов ВОЗ в 1973 году. Заболева-

Summary

Epidemiological, physical and laboratory examination of 578 patients with viral hepatitis B, C and Delta was conducted in order to determine the incidence of irreversible changes in liver tissue of patients with these conditions. 58/578 patients had confirmed liver cirrhosis of viral etiology. Incidence of liver cirrhosis varied significantly between groups of patients with viral hepatitis of different etiology. It was 14,3% in patients with chronic hepatitis C (CHC) and 7% in patients with chronic hepatitis B (CHB) without Delta infection, whereas among patients with CHB and Delta infection it was 10 times higher — 73,3%. Additionally, the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with CHB was higher than in patients with CHC — 23,8% and 13,5%, respectively. In patients with CHB-associated liver cirrhosis lethality rate was higher (42,9%) than in patients with CHC-associated cirrhosis (16,2%).

Key words

Chronic hepatitis B, C and Delta; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma; natural history; treatment effectiveness.

ние распространено повсеместно, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Центральной Африке и Юго-Западной Азии [1]. В России в течение последних нескольких лет заболеваемость хроническим гепатитом В находится на уровне 14-16 случаев на 100 000 населения с колебаниями от 10 случаев на 100 000 жителей в Европейской части до 30-40 слу-

чаев в Тыве и Якутии [2, 3]. Другим показателем распространенности гепатита В служит регистрируемое повсеместно носительство вируса, которое в большинстве случаев является пожизненным. Существование бессимптомного носительства вируса собственно и обуславливает передачу и распространение инфекции [4].

Коинфицирование или суперинфицирование пациентов с HBsAg в крови вирусом гепатита D, который также передается парентерально, существенно ухудшает прогноз заболевания в связи с необычно высоким хронизирующим потенциалом этого вируса. В случае присоединения дельта-инфекции быстро нарастает фиброз печени, а сроки формирования цирроза печени существенно сокращаются. По данным медицинской литературы у 80% пациентов с вирусным гепатитом D развивается цирроз печени [5,6].

Вторым вирусным заболеванием, в исходе которого развиваются необратимые изменения в печени, является хронический гепатит С (ХГС). О широте распространения ХГС свидетельствует частота выявления антител к возбудителю заболевания среди «первичных» доноров и беременных женщин. Наибольшая частота выявления антител к вирусу гепатита С также отмечается в странах Африканского континента - от 4 до 10% [7]. Официальная регистрация гепатита С в России началась в 1994 году. Наиболее высокая частота выявления анти-тел к HCV среди «здорового» населения регистрируется в Восточно-Сибирском и Дальневосточном регионах страны [3].

Естественное течение гепатита С в 15-20% случаев заканчивается спонтанным выздоровлением. У остальных 80% больных развивается хронический гепатит С, в последующем у 20-25% больных ХГС по данным литературы происходит постепенное прогрессирование заболевания в цирроз печени [8,9].

Учитывая столь высокий процент хронизации и большую распространенность хронического гепатита С, по прогнозам ВОЗ в ближайшие 10-20 лет ХГС может стать причиной увеличения числа больных циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой [10,11]. Уже сейчас HCV-инфекция является одной из основных причин трансплантации печени в мире [12]. Считается, что причинами, приводящими к развитию цирроза печени, являются наличие нарушений в клеточном звене иммунитета, а также низкая продукция эндогенно синтезированного интерферона. Темпы развития цирро-

за печени зависят от возраста и пола пациента, а также от выраженности метаболических нарушений и факторов токсического воздействия на организм [7,9,13].

Целью исследования явилось определение частоты развития необратимых изменений в печени у больных с хроническими вирусными гепатитами.

Материалы и методы исследования

Проведено эпидемиологическое и клинико-вирусологическое обследование 578 пациентов ФГУ «Больница с поликлиникой» и ФГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ, находящихся на активном наблюдении по поводу хронических вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи. Исследуемая группа состояла из 348 мужчин и 230 женщин. Из них 415 человек наблюдались по поводу ХГС и 163 человека – по поводу ХГВ.

Лабораторные методы обследования пациентов включали в себя клинические и биохимические анализы крови, исследование белка и белковых фракций крови, альфафетопротеина. Спектр серологических маркеров выявлялся методом иммуноферментного анализа (ИФА), вирусологическое подтверждение диагноза проводилось с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в Центре молекулярной диагностики ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение

Анализ эпидемиологических данных позволил выявить следующие факторы инфицирования больных исследуемой группы: у 36,9% пациентов в анамнезе имели место указания на операции или роды (у женщин). Практически все пациенты хотя бы один раз посещали стоматолога, но 25,3% из них не имели каких-либо других парентеральных манипуляций, кроме лечения зубов. 17,5% больных в прошлом употребляли наркотики. 14% пациентов получали переливание крови и кровезаменителей (рис.1).

Особенностью курируемого нами контингента больных явилось то, что злоупотребление алкоголем выявлено лишь у 7,61% больных. Умеренное употребление алкоголя отмечали 63,66% пациентов. Отрицали употребление алкоголя – 28,72%.

С целью объективной оценки результатов описательной статистики пациенты исследуемой группы были разделены на 2 подгруппы: больных с хроническими вирусными гепатита-

ми (520 человек) и больных с циррозом печени и ГЦК (58 человек). Пациенты этих подгрупп существенно различались по таким показателям, как возраст – 38 и 60 лет соответственно, средняя продолжительность заболевания – около 10 лет и 17,6 лет соответственно, средняя длительность наблюдения – 5 и 8,7 лет соответственно. О роли метаболического синдрома в формировании хронических вирусных заболеваний печени свидетельствует значительная доля больных, у которых индекс массы тела был выше нормы в обеих группах – 51,2% и 64,3% соответственно (табл.1).

В группе больных с хроническими вирусными гепатитами почти у половины пациентов жалобы отсутствовали, что отражает характерную для этой стадии заболевания скудность клинических проявлений. Пациенты с циррозом печени в 2 раза чаще предъявляли жалобы

на слабость, высказывали различные гастроэнтерологические жалобы, отмечали непостоянные боли в животе. Обращает на себя внимание то, что 16% пациентов с циррозом печени также не имели каких либо жалоб, что является причиной поздней диагностики заболевания в ряде случаев.

Оценка биохимических показателей свидетельствует об умеренном уровне цитолиза у пациентов исследуемых групп – так у четвертой части больных хроническими вирусными гепатитами (26,6%) уровень трансаминаз был в норме, а у большинства пациентов обеих групп (65,4% и 85,7% соответственно) уровень АЛТ не превышал 6 норм (рис.2). Таким образом, повышение уровня активности трансаминаз остается одним из главных признаков заболевания и служит отправной точкой алгоритма диагностики вирусных заболеваний печени.

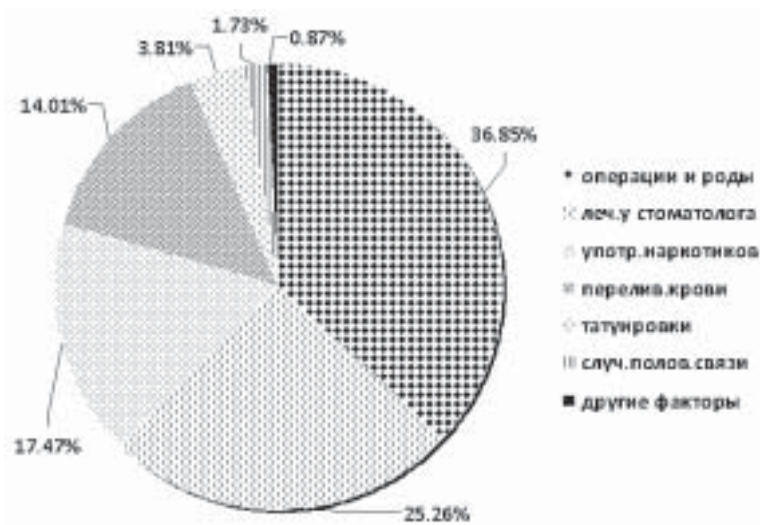


Рис 1. Пути инфицирования при вирусных заболеваниях печени.

Таблица 1. Характеристика пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХГС и ХГВ) и циррозом печени вирусной этиологии (n=578)

	ХГС и ХГВ	Цирроз печени
Число больных	520	58
Средний возраст	38 лет	60,3 лет
Средняя длительность заболевания	9,9 лет	17,6 лет
Средняя длительность наблюдения	5 лет	8,7 лет
Индекс массы тела выше нормы	51,2%	64,3%
Отсутствие жалоб	46,7%	16,1%

Результаты ультразвукового исследования органов брюшной полости свидетельствуют о том, что у пациентов с циррозом печени в 2 раза чаще встречалось увеличение правой и левой долей печени, и в 6 раз чаще – увеличение селезенки.

Определение уровня фиброза печени выполнено 151 больному, из них 31 пациенту - при биопсии печени, 120 - при фиброэластографии печени. У большинства больных - 73,4% имел место фиброз от 0 до 2 баллов, у 13% больных - 3 балла, фиброз 4 балла выявлен у 13,6% больных. В небольшой группе пациентов из 5 человек были проведены и биопсия и фиброэластография печени одновременно. В 4-х случаях из 5 результаты определения уровня фиброза печени совпали.

272 пациента исследуемой группы получали комбинированную противовирусную терапию. При этом в группе больных с ХГС (224 чел.) эффективность лечения без учета генотипа вируса составила 70,1%. В группе больных ХГВ лечение проведено 48 пациентам, из них лишь у 5

больных удалось добиться элиминации возбудителя. Таким образом, эффективность лечения в этой группе была значительно ниже и составила 10,4% (табл.2).

С целью объективизации результатов исследования 162 пациента, у которых после комбинированной противовирусной терапии получен устойчивый вирусологический ответ, из дальнейшего исследования были исключены.

Полученные результаты частоты формирования необратимых изменений печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами оказались ниже, чем в доступных нам литературных источниках и составили в среднем 13,9% (табл.3). Однако, при выделении в отдельную группу пациентов с сочетанным инфицированием вирусами гепатитов В и D становится очевидным, что именно они имеют значительно большую частоту формирования цирроза печени по сравнению с больными вирусными гепатитами С и В без дельта-агента, что хорошо видно на линейной диаграмме (рис.3).

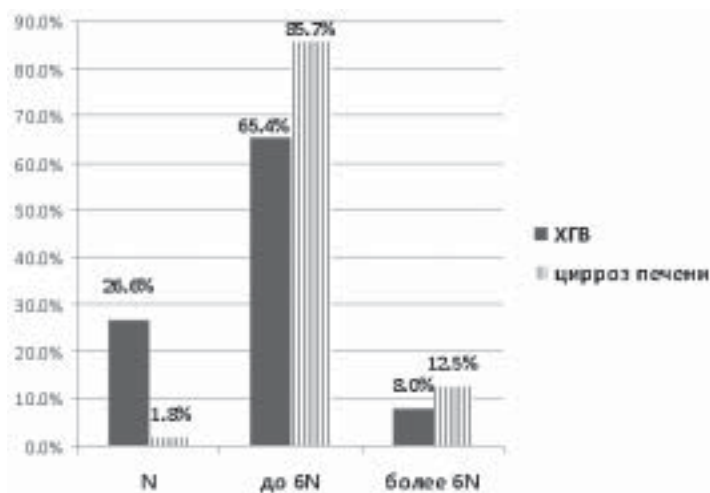


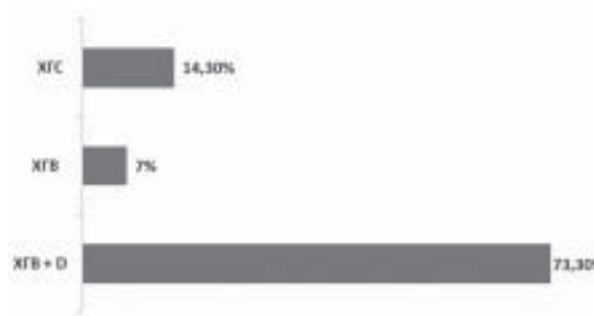
Рис.2. Уровень АЛТ у больных ХГВ и циррозом печени HBV-этиологии (%).

Таблица 2. Эффективность противовирусной терапии больных ХГС и ХГВ

Заболевание	Получали ПВТ	Выздоровление (элиминация вируса)	Эффективность лечения
ХГС	224	157	70,1%
ХГВ	48	5	10,4%
Всего	272	16	59,56%

Таблица 3. Частота формирования цирроза печени и ГЦК у больных ХГС и ХГВ

Заболевание	Число больных	Цирроз печени и ГЦК	Частота необратимых изменений
ХГС	258	37	14,3%
ХГВ	158	21	13,3%
Всего	416	58	13,9%

**Рис. 3. Частота развития цирроза печени при вирусных гепатитах различной этиологии.**

В группе пациентов с циррозом печени вирусной этиологии у 10 больных из 58 финалом заболевания явилось образование гепатокарциномы, что составило 17,2%. Причем частота развития гепатокарциномы в группе больных, инфицированных вирусом гепатита В была в 1,8 раза выше, чем в группе больных, инфицированных вирусом гепатита С (табл.4).

Летальность в группе больных с циррозом печени вирусной этиологии составила 25,9% и она также была в 2,7 раза выше у больных с ВГВ – 42,9%, по сравнению с больными, инфицированными вирусом гепатита С (ВГС) – 16,2%.

При исследовании роли генотипа ВГС в формировании необратимых изменений печени выявлено, что в группе больных циррозом печени HCV-этиологии у большинства пациентов (64,9%) заболевание было обусловлено инфицированием 1 генотипом РНК HCV.

В группе больных циррозом печени HBV-этиологии у 11 больных из 21 (52,4%) заболевание было вызвано сочетанной инфекцией вирусов В и дельта, что подтверждает высокий хронический потенциал дельта-вируса.

Клинический пример. (Рис.4) Пациент З., 1948г.р., житель Средней Азии, пенсионер. Из анамнеза известно, что больной с 1967г. страдает язвенной болезнью желудка с повторными желудочными кровотечениями, по поводу кото-

рых неоднократно получал переливания донорской крови.

В 1978 г. ему была произведена резекция желудка – операция Бильрот I, после которой периодически отмечались проявления демпинг-синдрома. В последующие годы при плановых обследованиях уровень трансаминаз был в 2-3 раза выше нормы.

В 1998 г впервые было проведено вирусологическое обследование – в крови обнаружены анти-HCV, а затем – РНК вируса (1в генотипа). Пациент был консультирован во Франции (Париж) проф. Веанауте, по рекомендации которого получил курс лечения препаратом интерферона (роферон А) в сочетании с рибавирином в течении года. На фоне лечения уровень трансаминаз нормализовался, а РНК HCV в крови не определялась. Однако после завершения лечения развился рецидив заболевания.

В 2000 г появились клинико-биохимические признаки цирроза печени: сократились размеры печени, край ее при пальпации стал плотным и неровным, отмечалось увеличение селезенки. При ЭГДС в нижней 1/3 пищевода выявлены варикозно – расширенные вены. Уровень трансаминаз оставался в 3 раза выше нормы, имели место гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия, снижение уровня протромбина. Вирусная нагрузка составляла 7×10^5 коп/мл.

Таблица 4. Частота выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и летальность у больных циррозом печени вирусной этиологии

Заболевание	Число больных	ГЦК	умерло
ХГС	37	5 (13,5%)	6 (16,2%)
ХГВ	21	5 (23,8%)	9 (42,9%)
всего	58	10 (17,2%)	15 (25,9%)

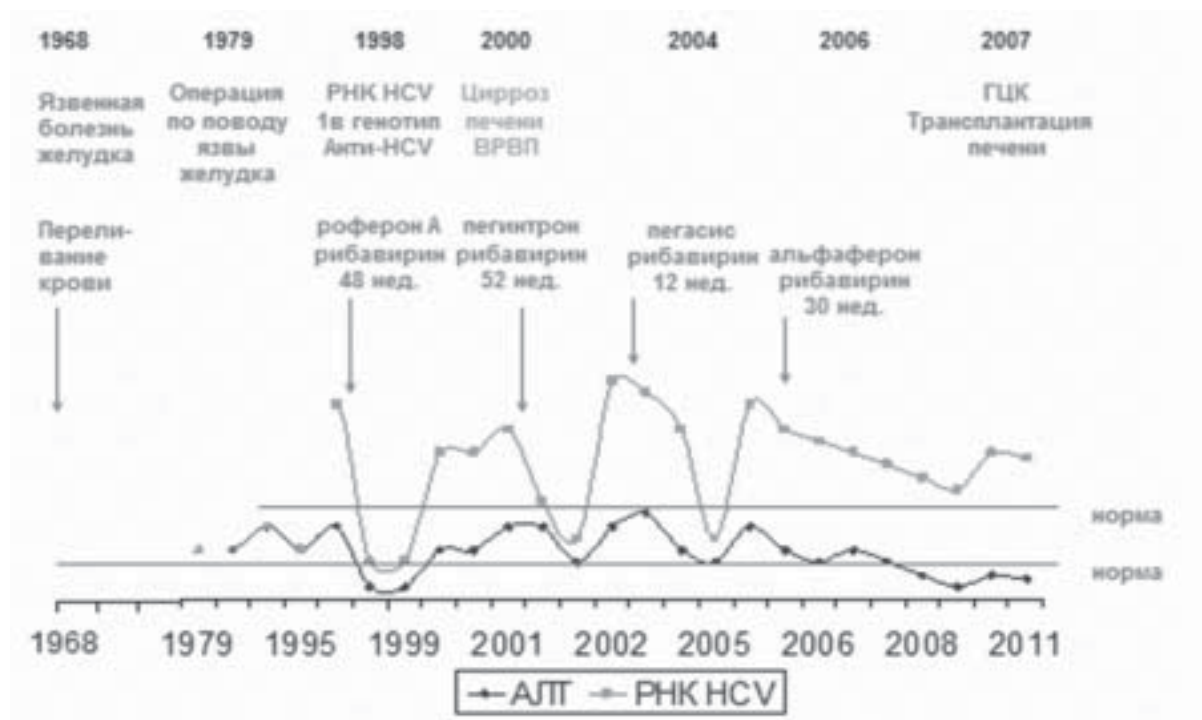


Рис.4. Клинический пример (пациент 3., 1948г.р.).

В последующем пациент получил еще 3 курса интерферонотерапии, в т.ч. с использованием пегилированных интерферонов. Лечение сопровождалось выраженными побочными эффектами лечения - астеническим синдромом, снижением массы тела, инверсий сна, депрессией. Однако после окончания лечения вирусемия возобновлялась, развивался рецидив заболевания.

С конца 2006 г при УЗИ печени в правой доле стал определяться узел, который с помощью дополнительных методов обследования (томографии, сцинтиграфии, а затем биопсии печени) был идентифицирован, как гепатокарцинома. В связи с этим в марте 2007г профессором Чжао А.В. в НИИ им. Склифосовского пациенту проведена трансплантация печени, которая прошла успешно (рис.5).

Через 3 месяца после операции отмечено инфицирование трансплантата вирусом гепатита С и развитие хронического гепатита С низкой активности с нормальным уровнем трансаминаз, что в настоящий момент не влияет на качество жизни пациента, которое оценивается, как хорошее. В настоящий момент обсуждается вопрос о проведении курса интерферонотерапии в малых дозах с антифибротической целью.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует развитие всех стадий вирусного поражения печени от инфицирования в 1968г до развития цирроза печени через 30 лет и гепатокарциномы через 40 лет от предполагаемого момента инфицирования.



Рис.5. Печень пациента после извлечения из брюшной полости во время операции трансплантации печени, на разрезе - гепатокарцинома диаметром 50 мм.

Заключение

Проведенное исследование группы пациентов с вирусными заболеваниями печени при естественном течении болезни и неэффективной противовирусной терапии подтвердило достоверно более высокую частоту формирования цирроза печени у больных с хроническим гепатитом В+D по сравнению с больными ХГС и ХГВ без дельта агента. Кроме того, среди больных ХГВ чаще, чем при ХГС отмечалось фор-

мирование гепатоцеллюлярной карциномы, летальность при циррозе печени HBV-этиологии также была выше, чем у больных с циррозом печени HCV-этиологии. Полученные данные свидетельствуют о том, что частота необратимых изменений печени зависит от характера возбудителя, сроков заболевания, возраста больных, сопутствующей патологии, в т.ч. метаболических нарушений, а также от эффективности противовирусной терапии.

Литература

1. McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* - 2005; 25: 3 - 8.
2. Садикова Н.В., Кузин С.Н., Ершова О.Н. и др. Количественные характеристики эпидемиологического процесса гепатита В на территории Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* - 2008; 5(42): 4 - 9.
3. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации. *Мир вирусных гепатитов* - 2008; 5: 11 - 16.
4. Сологуб Т.В., Есауленко М.Г., Романцов М.Г. и др. Носительство HBsAg: состояние или болезнь. *Инфекционные болезни* - 2008; 6 (3): 5 - 10.
5. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. *Эпидемиология. Диагностика. Профилактика* - М., 2003.
6. Smedile A, Ciancio A, Rizzetto M. Hepatitis D. In: Richmann DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology: Hepatitis Delta Virus*. Washington, DC: ASM Press; 2002: 1227 - 1240.
7. Strader DB, Wright W, Thomas DL, Seeff LB. AASLD Practice Guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2004; 39: 1147 - 1171.
8. Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 130: 231 - 264.
9. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, Guyader D, Poupon R, Tainturier MH, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2003; 38: 257 - 265.
10. Павлов А.И., Хазанов А.И., Плюсин С.В. и др. Этиология предраковых заболеваний печени у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и некоторое расширение

группы риска. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2008; 6: 51 – 56.

11. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clin Liver Dis – 2005; 9: 191 - 211.

12. Terrault N, Roche B, Samuel D. Management of the hepatitis B virus in the liver transplantation setting: a European and an American perspective. Liver Transpl 2005; 11: 716 - 732.

13. Маевская М.В. Хронический гепатит С. Медицинская кафедра – 2002; 2: 22 – 36.

Сведения об авторах:

Громова Наталья Ивановна – канд.мед.наук, зав.отделением инфекционных заболеваний ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ

Адрес места работы – г.Москва, ул.Сивцев Вражек д.26/28

Раб.тел. – 8 – 499 – 241 – 09 – 31

Моб.тел. – 8 – 985 – 998 – 64 – 86

Поступила 20.01.2012 г.