

УДК 616.36-004:616.36-002

РОЛЬ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В РАЗВИТИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ**¹Ташполотова А.Ш., ²Суранбаева Г.С.**¹*Жалал-Абадская областная объединенная клиническая больница,
Жалал-Абад, e-mail: gul1967@inbox.ru;*²*Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина» МЗ КР,
Республиканский научно-практический центр по контролю вирусных инфекций, Бишкек*

В работе приведены результаты этиологической верификации хронических вирусных гепатитов, в цирротической стадии болезни, в целях уточнения диагноза и принятия соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. Данное исследование было проведено на базе Республиканского научно-практического центра по контролю вирусных инфекций. Под нашим наблюдением находилось 260 пациентов с циррозом печени. Главной причиной цирроза печени было инфицирование вирусами гепатитов. При этом диагностированы следующие формы хронических гепатитов: дельта (ХГД) у 48% больных, В – в 18% случаев, С – у 24% заболевших. Остальные 10% случаев гепатитов составили невирусные формы: алкогольный – 2,6% от общего числа случаев, аутоиммунный гепатит – 1,6%, токсический гепатит наблюдался в 0,8% случаев. В 5% случаев этиологию цирроза печени выявить не удалось. Анализ вирусологических данных показал, что у больных с хроническим вирусным гепатитом D, осложненным циррозом печени, имела место повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%) из 125 случаев. У подобных пациентов уменьшалась степень альбумина в крови и увеличивалось содержание гамма-глобулинов, что указывало на диспротеинемию, которая может рассматриваться как значительный биохимический синдром, проявляющийся в основном в цирротической стадии заболевания. Существенную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени сыграло превалирование репликативной фазы хронических гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%). Наибольшее число проб, представленных в исследовании, приходилось на HCV генотипа 1b (67%).

Ключевые слова: цирроз печени, хронический гепатит, генотип, клиника, диагностика**THE ROLE OF VIRAL HEPATITIS IN THE DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS****¹Tashpolotova A.Sh., ²Suranbaeva G.S.**¹*Jalal-Abad Regional Amalgamated Clinical Hospital, Jalal-Abad, e-mail: gul1967@inbox.ru;*²*Scientific and Production Centre for Preventive Medicine, Bishkek*

The paper presents the results of etiological verification of chronic viral hepatitis, in the cirrhotic stage of the disease, in order to clarify the diagnosis and the adoption of appropriate therapeutic and preventive measures. This study was conducted on the basis of the Republican Scientific and Practical Center For The Control Of Viral Infections. 260 patients with liver cirrhosis were under our observation. The main cause of liver cirrhosis was infection with hepatitis viruses. Meanwhile, the following forms of chronic hepatitis were diagnosed: Delta (CHD) in 48% of patients, B – in 18% of cases, C – in 24% of patients. The remaining 10% of hepatitis cases were non-viral: alcoholic – 2.6% of the total number of cases, autoimmune hepatitis – 1.6%, toxic hepatitis was observed in 0.8% of cases. In 5% of cases, the etiology of liver cirrhosis could not be detected. Analysis of virological data showed that patients with chronic viral hepatitis D complicated by liver cirrhosis had an increased replication of HDV infection (91/73%) in 125 cases. In such patients, the level of albumin in the blood decreased, and the content of gamma globulins increased, indicating dysproteinemia which can be considered as an important biochemical syndrome, manifested mainly in the cirrhotic stage of the disease. A significant role in the development of progressive liver cirrhosis was played by the prevalence of the replication phase of chronic viral hepatitis B and C (35/74% and 54/87%). HCV genotype 1b (67%) accounted for the largest number of samples presented in the studies.

Keywords: liver cirrhosis, chronic hepatitis, genotype, clinic, diagnosis

Вирусы гепатитов В, С, D являются основными причинами формирования цирроза печени. Следствием развития цирроза печени является ее неспособность выполнять свои основные функции, что приводит к нарушению деятельности всего организма и, нередко, к летальному исходу. Цирроз печени имеет необратимый характер, что является важным прогностическим показателем с необходимостью своевременного назначения лечения и профилактических мер. Вирусные гепатиты В и С приводят к развитию цирроза в 15–26% от всех случаев случаев хронической инфекции. По данным динамического клинического на-

блюдения, цирроз печени у хронических носителей HBsAg наблюдается в 10% случаев, по данным же морфологического контроля – в 20–60% [1]. А в государствах Центральной Азии частота цирроза печени, из числа носителей HBsAg, достигает примерно 2% в год.

Согласно нашим наблюдениям, при хроническом гепатите С, цирроз печени развивается преимущественно у лиц старше 50 лет, где он обнаруживается примерно, в 50% случаев от общего числа лиц этого контингента. При этом наиболее высокая частота формирования цирроза в случае HCV – генотипом 1b [2]. По другим источ-

никам, частота формирования цирроза печени различными генотипами HCV почти одинакова [3]. Следовательно, этиологический диагноз требует неотъемлемой индикации специфических маркеров HCV (HCV-РНК, анти-HCV).

При хроническом ГД заболевание протекает с высокой степенью циррозогенности. При этом в сравнении с хроническими сывороточными гепатитами иной этиологии, цирроз печени развивается гораздо чаще и в гораздо ранние сроки. Так, уже в ранние сроки выявляются отечно-асцитический синдром. При хронических гепатитах наблюдается ряд и других осложнений, таких как портальная гипертензия, спленомегалия и кровотечения из варикозных вен пищевода [4, 5].

В данное время в мире частота цирроза печени составляет около 20–40 случаев на 100 тыс. населения. Однако этот показатель все же неуклонно возрастает. Ежегодно от цирроза печени умирает около 2 млн человек. Совместно цирроз и рак печени оказываются причиной 90–95% от всех случаев летальных исходов при хронических заболеваниях печени. Цирроз печени входит в список основных причин смерти. Смертность населения от цирроза печени в возрасте от 35 до 60 лет доходит до 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Частота развития цирроза печени у мужчин выше, чем у женщин, примерно в 1,5–3 раза [6]. Однако у 10–20% больных истинную причину цирроза печени установить все же не удается.

Большое количество больных циррозом печени, наблюдавшихся в Кыргызской Республике (38,8 на 100 тыс. нас. 2017 г.), обусловило и высокую летальность. Показатели смертности от цирроза печени в Республике колеблются в пределах 37,7–25,5 на 100 тыс. нас. на протяжении 10 лет наблюдения. Остаются, однако, на высоком уровне высокие показатели смертности среди трудоспособного населения. В связи с этим данная проблема показывает особую актуальность в Кыргызской Республике, и для ее решения требуется этиологическая верификация хронических вирусных гепатитов, особенно в цирротической стадии. Это необходимо в целях уточнения диагноза и организации адекватных лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования: изучение этиологической верификации цирроза печени.

Материалы и методы исследования

В целях этиологической верификации возбудителя цирроза печени нами были отобраны 260 пациентов амбулаторно-поликлинической сети и стационар-

ных учреждений, имевших диагноз цирроз печени. У них производились биохимические анализы крови, включающие определение активности ферментов АСТ и АЛТ, тимоловой пробы, уровня билирубина, содержание общего белка и его фракций, выявление специфических маркеров вирусов гепатитов.

Этиологически документированный диагноз хронических вирусных гепатитов устанавливали на основании выявления в крови маркеров инфицирования вирусами ВГВ (HbsAg, Hbc-IgM IgG, HBeAg), ВГД (HDV-IgG), ВГС (HCVIg(total)). Тесты на наличие ДНК – ВГВ и РНК – ВГС проводили с помощью полимеразно-цепной реакции (ПЦР). При неverified случаях нами проводились ANA, AMA исследования в целях исключения аутоиммунного цирроза.

Для диагностики цирроза печени дополнительно использовали следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование, компьютерная томография и фиброскан исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Группа обследованных больных состояла из лиц мужского пола – (58%) и женщин (42%). Среди больных с циррозом печени преобладали взрослые люди (рис. 1).

Приведенные на рис. 1 данные показывают, что заболеванию циррозом печени в наибольшей степени подвержены люди 55–59-летнего возраста. Среди детей отмечен лишь один случай.

Рис. 2 показывает, что основной причиной цирроза печени является инфицирование вирусами гепатитов. У обследуемых пациентов был диагностирован хронический гепатит дельта (ХГД) – 48%, хронический гепатит С – 24%, хронический вирусный гепатит В – 18%, алкогольный гепатит – 2,6%, а аутоиммунный гепатит – 1,6% пациентов, 0,8% – составил токсический гепатит. В 5% случаев причину цирроза печени выявить не удалось.

Существенную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени, на наш взгляд, сыграло превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) соответственно. Маркеры гепатитов В и С определялись методом ПЦР, констатирующим виремию (таблица).

Результаты исследования, представленные в табл. 1, показали, что у 125 больных с хроническим вирусным гепатитом D осложнившимся циррозом печени, на момент исследования методом ПЦР была выявлена повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). Эти данные свидетельствуют о том, что HDV приводит к подавлению вируса гепатита В, что согласуется с мнением других авторов. У 18% пациентов отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV – инфекций.

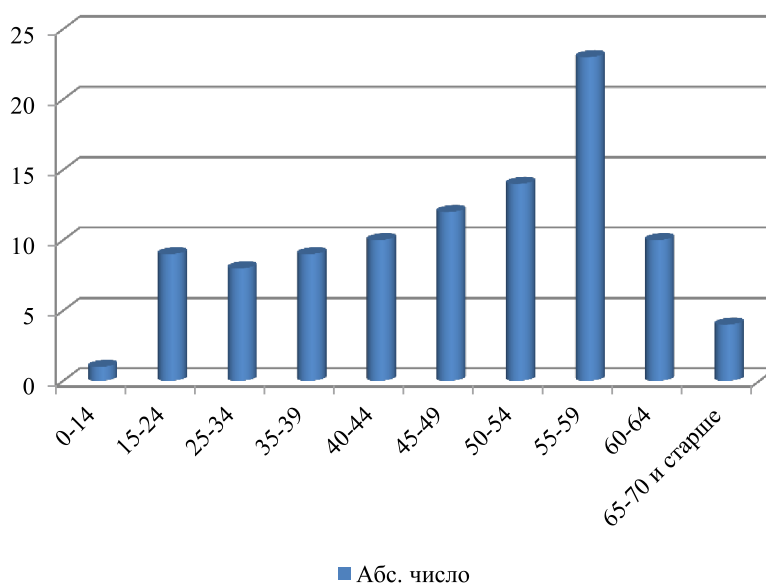


Рис. 1. Возрастная структура больных с циррозом печени (n = 260)

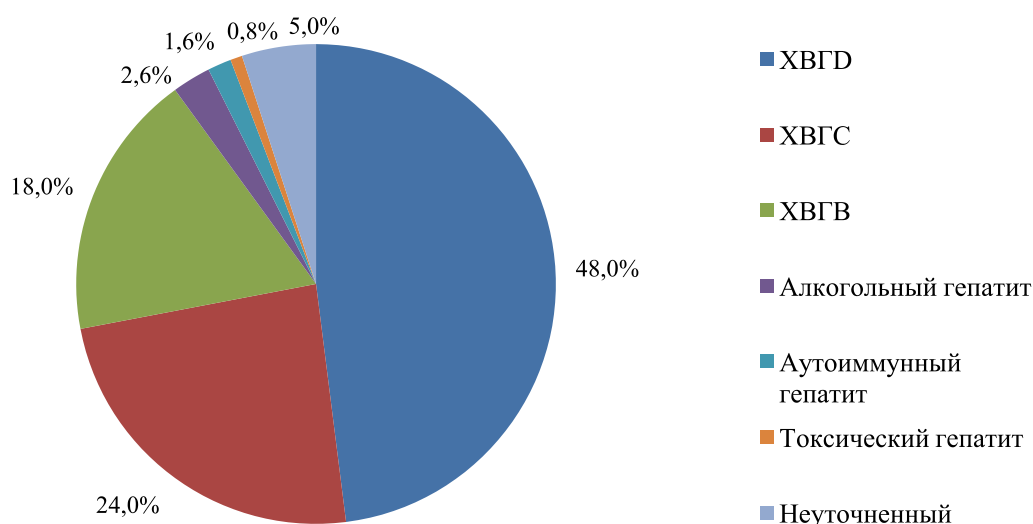


Рис. 2. Этиологическая структура циррозов печени (n = 260)

Наибольшее число хронических вирусных гепатитов представлено вариантом РНК-НСV. Учитывая клиническую диагностику генотипов НCV, было проведено изучение определяющих этих генотипов тяжесть заболевания и исход, во взаимосвязи с циррозом печени. Нами была обследована группа больных из 54 человек, которые имели в сыворотках крови РНК-НСV согласно сведениям ПЦР (рис. 3).

Впоследствии определения типа генотипов НCV получены следующие итоги:

тип 1a выявлен у 5 человек (9%), 1b – у 36 человек (67%), 2 – у 4 (7%) человек. За выявлен у 7 пациентов (13%), у 2 человек (4%) генотип РНК НCV не типировался (рис. 3).

Таким образом, из всех форм генотипов хронического вирусного гепатита С, наибольшее количество приходится на НCV генотипа 1b. У всех больных клинически был ярко выражен астеновегетативный синдром, проявлявшийся слабостью и повышенной утомляемостью. Диспепсический синдром (тошнота, рвота) наблюдался

у 92% больных. У 8 больных в клинической картине болезни имела место желтуха. Более чем у половины больных течение заболевания осложнялось геморрагическим синдромом, проявлениями которого были носовое кровотечение, кровоточивость из десен, кровотечение из варикозных вен пищевода, петехиальная сыпь. У всех пациентов наблюдался также синдром портальной гипертензии. Большинство пациентов

67% имели клинически выраженные асцит и отеки нижних конечностей. У 87% больных отмечены спленомегалия и внепеченочные знаки (телеангиэктазия и пальмарная эритема).

Далее приведено описание клинической картины и вирусологические, биохимические сведения пациента хроническим гепатитом С, у которого был отмечен цирроз печени.

Результаты детекции ДНК HBV, РНК HDV и РНК HCV, в сыворотке крови больных с циррозом печени (n = 234)

Диагноз	Вариант ХВГ	Больные с циррозом печени	
		Абс. число	%
ХГВ	Репликативный ДНК HBV (+)	35	74
	Нерепликативный	12	26
	Всего	47	100
ХГС	Репликативный РНК HCV (+)	54	87
	Нерепликативный	8	13
	Всего	62	100
ХГД (ХГВ + D)	Монорепликативный РНК HDV (+) ДНК HBV (-)	91	73
	Монорепликативный РНК HDV (-) ДНК HBV (+)	11	9
	Одновременная репликация РНК HDV (+) ДНК HBV (+)	23	18,0
	Всего	125	100

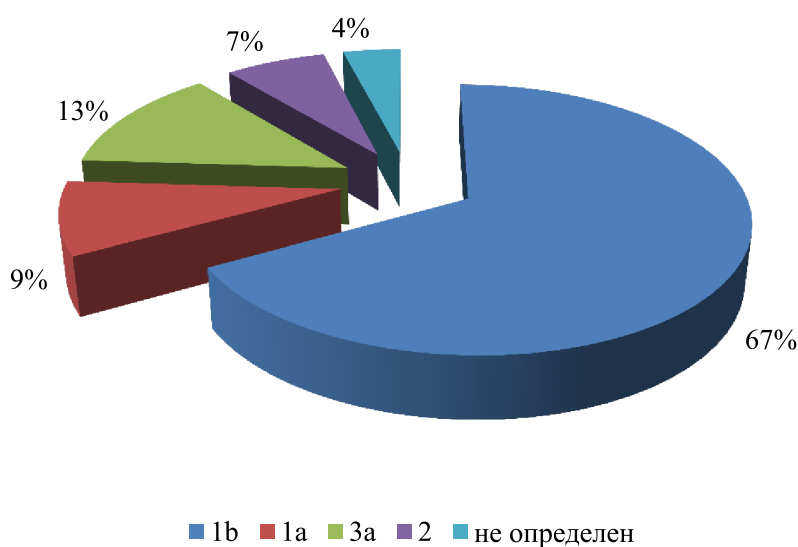


Рис. 3. Распределение генотипов HCV (n = 54)

Поступил на прием пациент А.К. в возрасте 45 лет 12 мая 2016 г. с диагнозом «хронический вирусный гепатит С». При обращении в больницу больной жаловался на следующие проявленные симптомы, такие как головные боли, утомленность, зуд кожи и рвота. У пациента в эпидемиологическом анамнезе были выявлены следующие факторы риска: переливание крови, лечение у стоматолога и неоднократные оперативные вмешательства. При измерении артериального давления этот показатель был в пределах 132/80 мм.рт.ст. Наблюдалась умеренная желтушность кожных покровов. Консистенция печени была уплотненной. Отмечалось увеличение объема селезенки. Живот был слегка вздут. При пальпации определялось урчание. Согласно сведениям УЗИ-исследования у пациента были выявлены цирроз печени, портальная гипертензия, спленомегалия. Данные биохимического анализа крови были следующие: активность АЛТ составила 0,46 мккат, АСТ – 0,32 мккат, билирубин крови – 52,0 мкмоль/л, %, альбумины – 31,0 г/л, γ -глобулины – 42,0 %, тимоловая проба – 18,0 ед., протромбиновый индекс – 58,0. В развернутом анализе крови была выявлена тромбоцитопения, лейкопения и анемия первой степени. Данные иммуноферментного анализа свидетельствовали о наличии в крови маркера вирусного гепатита С.

При проведении фиброскан-исследования у пациента была выявлена эластичность печени, составляющая 38,1 КПа. Этот показатель соответствует более 90% стадии F4 по METAVIR. Результаты полимеразной цепной реакции показали наличие в крови РНК HCV с концентрацией 2643000 копий/мл.

Больному периодически проводили патогенетическую и дезинтоксикационную терапию гепатопротекторами, альбумином и витаминами. На фоне проводимой терапии общее состояние не улучшалось. В последующем, у больного появились носовое кровотечение и вздутие живота. Спустя 3 месяца после выполненной терапии, при плановом осмотре, у больного выявлен асцит. У больного показатели альбумина, глобулина и тромбоцита оставались на прежних уровнях. Активность уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина оставались без изменений. Согласно сведениям полимеразной цепной реакции в организме пациента имела место большая вирусная нагрузка РНК HCV-инфекция. Пациенту была рекомендована трансплантация печени, и он был го-

спитализован в ноябре 2017 г. в одну из больниц г. Дели. Он был выписан из больницы на 24-й день после операции в удовлетворительном состоянии. Пациенту регулярно производятся требуемые биохимические анализы крови и назначаются ультразвуковое исследование, фиброскан и ПЦР исследования. В данный момент больной регулярно принимает иммуносупрессорные лекарства. Данный приведенный клинический случай является подтверждением того, что в случае хронического вирусного гепатита С, с высокой вирусной нагрузкой РНК HCV, больные могут входить в группу риска быстрого перехода гепатита в цирроз печени.

Выводы

Таким образом, результаты проведенной верификации показывают, что в этиологической структуре цирроза печени у населения Кыргызской Республики доминирующее место занимают вирусы гепатитов В, С и D. Важную роль в развитии прогрессирующего цирроза печени играет превалирование репликативной фазы хронических вирусных гепатитов В и С (35/74%, и 54/87%) от общего числа. У больных хроническим вирусным гепатитом D, с циррозом печени, отмечается повышенная репликация вируса HDV-инфекции (91/73%). У 18% пациентов с хроническим вирусным гепатитом D отмечена одновременная репликация ДНК HBV и РНК HDV – инфекций. Выраженная активность печеночной патологии с нарастающим ее течением являются характерными признаками цирроза печени вирусной этиологии. Принимая во внимание неблагоприятные исходы при гепатитах В, С и D, огромную значимость представляют оперативная диагностика и назначение им соответствующей терапии.

Список литературы

1. Михайлов М.И. Вирусы гепатитов // Клиническая гепатология. 2009. № 1. С. 15–24.
2. Zhu Y., Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J. Gastroenterol.* 2013. vol. 19. no. 47. P. 8963–8973.
3. Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С. Хронические вирусные гепатиты В, С и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. С. 42–86.
4. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 288 с.
5. Rizzetto M., Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012. vol. 32. no. 3. P. 211–219.
6. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. С. 26–28.