

В.М. Мицура

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА HCV-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ, СКОРОСТЬ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

В статье представлены основные клинические проявления HCV-ассоциированного цирроза печени (ЦП) у 196 пациентов. Показано, что ЦП формируется в молодом, трудоспособном возрасте, в 55% случаев выявляется уже в стадии декомпенсации. Почти у половины пациентов (49%) имелись признаки алкогольной зависимости. Не было выявлено влияния пола пациентов, возраста в момент заражения на скорость прогрессирования заболевания, однако установлено достоверно более быстрое развитие декомпенсации ЦП у лиц с признаками алкогольной зависимости.

Необходима своевременная коррекция алкогольной зависимости и интерферонотерапия у пациентов с HCV-инфекцией для предотвращения развития ЦП.

Ключевые слова: HCV-инфекция, цирроз печени, декомпенсация, алкоголь.

V.M. Mitsura

CLINICAL CHARACTERISTICS OF HCV-RELATED LIVER CIRRHOSIS, RATE OF DISEASE PROGRESSION AND THE ROLE OF ALCOHOL

The article presents the main clinical manifestations of HCV-associated liver cirrhosis (LC) in 196 patients. It is shown that the LC is formed in a young, working age, 55% cases are diagnosed already in the stage of decompensation. Nearly half of patients (49%) had evidence of alcohol addiction. Patients' gender and age at the time of infection have no effect on the rate of disease progression. More rapid development of LC decompensation in patients with signs of alcohol dependence was established. Timely correction of alcohol addiction and interferon therapy are needed to prevent the development of LC in patients with HCV-infection.

Key words: HCV-infection, liver cirrhosis, decompensation, alcohol.

Цирроз печени (ЦП) развивается в исходе многих хронических заболеваний печени. В большинстве случаев цирроз обусловлен злоупотреблением алкоголем, хроническими вирусными гепатитами В или С, либо является криптогенным [2,3]. Это заболевание – частая причина снижения и потери трудоспособности, а также летальности в молодом возрасте. Смертность от этой патологии лидирует среди причин смерти больных гастроэнтерологического профиля [2].

Одним из основных этиологических агентов ЦП является вирус гепатита С (HCV). В 2001–2005 гг. в России доля циррозов в результате хронического гепатита В снижается, в то же время растет доля ЦП в результате хронического гепатита С (ХГС) и алкогольного ЦП, причем в последние годы алкоголь является причиной 45% ЦП у стационарных больных [3]. В Мексике ведущими этиологическими агентами циррозов были алкоголь (39,5%), HCV (36,6%), доля криптогенного ЦП 10,4% [7]. В Японии основными причинами ЦП были вирусы: HCV (60,9%) и HBV (13,9%), а также алкоголь (13,6%) [8].

Риск развития ЦП при HCV-инфекции в течение 20 лет оценивается примерно от 10 до 20%, при этом некоторые исследователи показывают риск до 50% [5,10,11]. В связи

с длительным течением гепатита С точно определить риск очень трудно, и все цифры существенно различаются в разных исследованиях и группах населения. В некоторых когортах было показано, что у значительного числа пациентов цирроз не будет развиваться в течение периода наблюдения. Подсчитано, что примерно у 30% пациентов ЦП не развивается в течение как минимум 50 лет [10]. Несомненно, что пациенты с ХГС имеют высокий риск развития ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в долгосрочной перспективе. Например, в группе пациентов с посттрансфузионным гепатитом С, обследованных через 20 и более лет после заражения, 23% имели хронический активный гепатит, 51% – ЦП, и 5% – гепатоцеллюлярной карциномы [12]. Не совсем понятны причины различий в прогрессировании заболевания, предполагается влияние факторов хозяина и вируса.

Риск декомпенсации у пациентов с ЦП оценивается около 5% в год [10]. После первого эпизода декомпенсации 5-летняя выживаемость составляет примерно 50% [9]. Для этой группы пациентов трансплантация печени является единственной эффективной терапией. Как и декомпенсация, ГЦК развивается исключительно у пациентов с ЦП (в отличие от хронического гепатита В). Риск развития ГЦК

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с HCV-ассоциированным ЦП.

Параметры	Значение	95% ДИ
Пол: мужчины женщины	58,2% 41,8%	51,2–64,8 35,2–48,8
Возраст (среднее; 95% ДИ)	47,1 лет	45,2–49,0
Занятость (N=148) Трудоспособный возраст: * работают не работают имеют инвалидность Пенсионный возраст: * в т.ч. имеют инвалидность	68,2% 18,9% 25,0% 24,3% 31,8% 8,1%	60,4–75,2 13,4–26,0 18,7–32,6 18,1–31,9 24,8–39,7 4,6–13,8
Возраст при заражении HCV (N=89)	30,5 лет	28,3–32,8
Возраст при диагностике ЦП (N=196)	47,1 лет	45,2–49,0
Возраст при декомпенсации ЦП (N=86)	49,2 лет	46,2–52,2
Возраст умерших (N=39)	48,5 лет	43,3–53,7
Наличие алкогольной зависимости (N=151): нет есть*	51,0% 49,0%	43,1–58,8 41,2–56,9
Сопутствующая ВИЧ-инфекция (N=196)	14,8%	10,5–20,5
Метаболические нарушения (ожирение, сахарный диабет) (N=178)	9,6%	6,0–14,8
Класс ЦП по Чайлду-Пью: А В С	21,9% 36,2% 41,8%	16,7–28,3 29,8–43,2 35,2–48,8
Гепатомегалия (N=163)	82,2	75,6–87,4
Спленомегалия (N=164)	86,0	79,8–90,5
Асцит (N=193)	53,4	46,3–60,3
Варикозное расширение вен пищевода (N=155) Отсутствует 1 степени 2 степени 3 степени*	29,0 25,8 24,5 20,7	22,4–36,6 18,9–32,7 18,4–31,9 15,0–27,7

*Комментарии в тексте.

при появлении цирроза оценивается менее чем 3% в год [6].

Алкоголь в сочетании с HCV-инфекцией способствует более тяжелому поражению печени и снижает эффективность противовирусной терапии, если принимается в дозах, превышающих 30 г/сут. Прекращение приема алкоголя при алкогольно-вирусном ЦП способствует лучшей выживаемости таких пациентов [1].

Общепризнано, что лучший способ замедлить фиброза печени – успешное противовирусное лечение HCV-инфекции [13]. Новые противовирусные препараты прямого действия с их высокой эффективностью и совершенствующимися профилями безопасности в значитель-

ной степени будут способствовать снижению бремени болезни, вызванной хронической HCV инфекцией [4].

Цель: анализ клинических проявлений HCV-ассоциированного ЦП, оценка роли алкоголя и других факторов в прогрессировании заболевания.

Материалы и методы

Нами обследованы пациенты с HCV-ассоциированным ЦП, проходившие курсы стационарного лечения в ГОИКБ с 2002 по 2013 годы, многие пациенты наблюдались неоднократно. Всего обследовано 196 пациентов (мужчин 58,2%, женщин 42,8%). За период наблюдения умерли в стационаре 39 больных.

Статистическая обработка полученных результатов

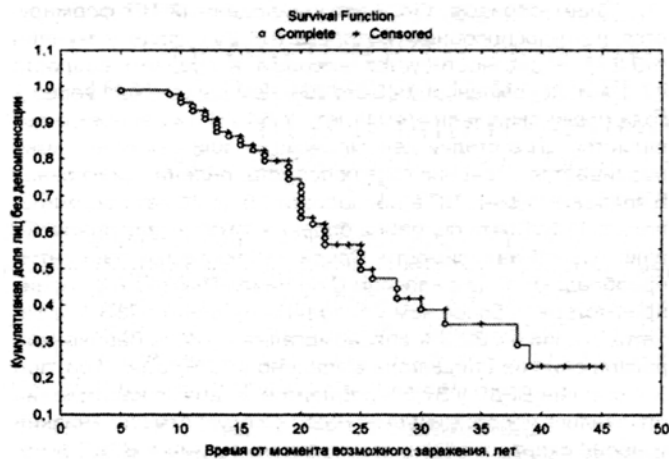


Рис. 1. Анализ времени до наступления исхода (декомпенсации) у 89 пациентов с ЦП с известным временем заражения HCV.

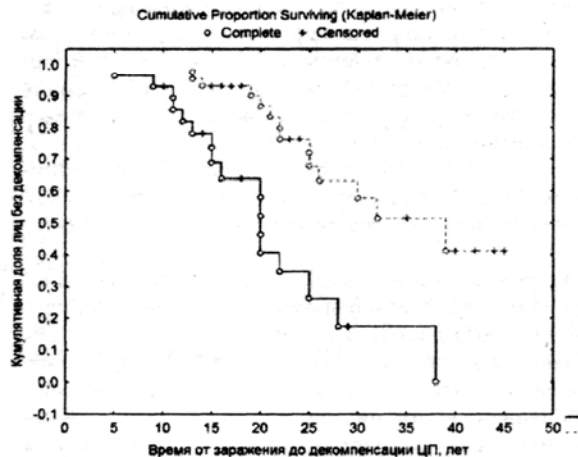


Рис. 2. Анализ времени до наступления исхода (декомпенсации) у 74 пациентов с ЦП с известным временем заражения HCV в зависимости от наличия АЗ.

проводилась с помощью программы Statistica V.8.0. Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p < 0,05$). Для расчета 95% доверительного интервала (95% ДИ) в оценке долей использован откорректированный метод Вальда. Анализ времени до наступления исхода проводился по методу Каплана-Мейера. Декомпенсацией цирроза считали впервые установленный прогностический класс С по Чайлд-Пью, или кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, или напряженный асцит, или развитие на фоне цирроза ГЦК, или смерть вследствие болезни печени (учитывалось событие, которое наступило раньше). Признаки алкогольной зависимости у пациентов оценивались согласно разработанной нами (Мицура В.М., Сквиря И.М.) инструкции по применению «Алгоритм выявления алкогольной зависимости у пациентов с хроническими заболеваниями печени», утвержденной министерством здравоохранения РБ 21.10.2010 №067-06-10.

Результаты и обсуждение

ЦП впервые был диагностирован в возрасте 47,1 лет (95% ДИ 45,2–49,0). Возраст пациентов, в котором впервые зарегистрирован цирроз: до 30 лет – 7,1%, 31–40 лет – 29,1%, 41–50 лет – 24,5%, 51–60 лет – 23,5%, старше 60 лет – 15,8%. Возраст мужчин ($M=45,6$ лет) и женщин ($M=49,1$ лет) статистически не различался ($p=0,10$; тест Манна-Уитни).

Клиническая характеристика пациентов приведена в таблице 1.

ЦП был диагностирован чаще у мужчин (58,2%), и в основном в трудоспособном возрасте (68,2%), но работали только 30 лиц трудоспособного возраста (из них 2 имеющих инвалидность) и 3 пенсионера, всего 33 чел. (22,3%). Не работали 37 лиц трудоспособного возраста, чаще всего по причине имеющейся алкогольной зависимости (31 из 35; 88,6%). Имели инвалидность 3 или 2 группы 36 лиц трудоспособного возраста и 12 пенсионеров, всего 48 чел. (32,4%). Заражение HCV происходит чаще всего в молодом возрасте (30,5 лет), ЦП выявляется в среднем в возрасте 47,1 лет. Впервые выявляется ЦП в стадии декомпенсации, или декомпенсация развивается в течение года после установления диагноза у 47 из 86 (54,7%), у остальных период от диагностики ЦП до декомпенсации занимает от 1 до 8 лет. У 5 человек (3 мужчины и 2 женщины) в процессе наблюдения на фоне ЦП в возрасте от 55 до 76 лет сформировалась ГЦК, послужившая причиной смерти 4

пациентов. Почти половина больных (49%) имели при алкогольной зависимости, которая, несомненно, способствовала прогрессированию болезни. Часть из пациентов с алкогольной зависимостью (8 из 74; 10,8%) находилась в ремиссии (не употребляли алкоголь за последние 1 до начала наблюдения). В последние годы растет число ВИЧ-инфицированных, зараженных, как правило внутривенного введения наркотиков. Их доля состава нашей выборки 14,8%. Метаболические нарушения (диабет или ожирение) выявлены у 9,6% пациентов ЦП. Возможно, их доля выше, так как наличие ожирения всегда выносится в клинический диагноз. Среди наших пациентов преобладают лица с классом С по Чайлд-Пью (41,8%). Асцит присутствовал более чем у половины пациентов (53,4%), гепатомегалия – у 82,2%, спленомегалия – у 86%. У 6 пациентов в анамнезе была выполнена спленэктомия по поводу спленомегалии и гипоспленизма. Варикозное расширение вен пищевода выявлено у 71% пациентов. У 12 из 32 (37,5%) пациентов с 3 стадией ВРВП за время наблюдения отмечались кровотечения ВРВП, по поводу чего они подвергались консервативному и/или оперативному лечению; у 5 – эндоскопическое расширение вен пищевода проведено для профилактики кровотечения. Медикаментозная профилактика кровотечений (бета-блокаторы, нитраты) проводилась всем пациентам в стационаре, однако лишь около 1/4 пациентов должны регулярно принимать препараты на дому.

Были проанализированы результаты общего химического анализов крови пациентов. ЦП на фоне хронической HCV-инфекции характеризуется повышением трансаминаз более чем у 90% пациентов (цитолитический синдром), причем значения АСТ ($M=173$ Е/л) превышают АЛТ ($M=108,8$ Е/л). Холестатический синдром выявляется реже – щелочная фосфатаза была повышена у 74%, ГГТП, как маркер синдромов цитолиза, холестаза и алкогольного поражения печени, повышен у 74% обследованных. Диспротеинемия характеризовалась тем, что в нормальном уровне общего белка у 90,6% больных снижение альбумина отмечено у 2/3 пациентов, а в показателях тимоловой пробы (> 5 ед. SN), отражающей пергаммаглобулинемию, выявлены у 89,2%. Анемия (гемоглобин ниже 120 г/л) присутствовала у половины пациентов (48,9%), а средний объем эритроцитов (MCV), повышенный у 39,4%, указывает на макро-

ный характер анемии вследствие дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, возникающего при нерациональном питании и/или злоупотреблении алкоголем. Частой находкой была тромбоцитопения (85,7%), почти у половины больных билирубин превышал 34 мкмоль/л (взято значение, используемое при расчете класса тяжести по Чайлд-Пью). Снижение протромбинового индекса <0,7 у половины больных (50,5%) отражает ослабление синтетической функции печени, как и сниженные цифры альбумина (<35 г/л у 67,6%).

У 89 пациентов был установлен год предположительно заражения HCV, рассчитано время от заражения до впервые установленного диагноза ЦП. У 10 пациентов (11,2%) цирроз развился в сроки до 10 лет после инфицирования, что предполагает наличие других кофакторов прогрессирования заболевания кроме вируса. Из данной группы у 8 человек имелись признаки алкогольной зависимости, у одной женщины алкогольный анамнез достоверно уточнить не удалось, и лишь 1 мужчина не имел алкогольной зависимости, что говорит о неточно определенном времени заражения или о наличии иных, не выявленных факторов прогрессирования болезни. У 26 пациентов (29,2%) для развития ЦП потребовалось от 11 до 15 лет, у 27 (30,3%) – от 16 до 20 лет, у 10 (11,2%) – от 21 до 25 лет, у 9 (10,1%) – от 26 до 30 лет, и у 7 человек (7,9%) – более 30 лет.

Время от впервые диагностированного ЦП до его декомпенсации рассчитывалось у 155 пациентов, которые наблюдались в динамике. Из них декомпенсация наступила у 86 (55,5%), не было декомпенсации за период наблюдения (цензурированные данные) – у 69 (44,5%). Согласно анализу методом Каплана-Мейера, у 47 больных (30,3%) декомпенсация ЦП наступила в течение года или была выявлена при первой же госпитализации. «Медиана выживаемости» (время, за которое у 50% пациентов произошла декомпенсация) составила 3 года.

Анализ времени от момента возможного заражения HCV до декомпенсации ЦП у 89 пациентов представлен на рисунке 1. Декомпенсация («завершенные наблюдения») развилась у 40 пациентов (44,9%), не развилась в пределах срока наблюдения («цензурированные наблюдения») – у 49 (55,1%). «Медиана выживаемости» составила 25 лет.

Для оценки роли различных факторов было проведено сравнение времен до наступления исхода у пациентов в зависимости от их пола и возраста в момент заражения (до 40 и 40 лет и старше). Статистически значимых различий с помощью лог-рангового теста не было выявлено ($p=0,60$ и $p=0,24$ для пола и возраста соответственно).

Наиболее важным фактором формирования ЦП у лиц с хронической HCV-инфекцией является алкоголь. Было рассчитано время от заражения HCV до декомпенсации ЦП в зависимости от наличия алкогольной зависимости (АЗ) у 74 пациентов (рисунок 2). Завершенных исследований было 31 (42%), цензурированных – 43 (58%). В анализ не включались пациенты в ремиссии по АЗ. Различия во времени до наступления исхода статистически значимы ($p=0,0005$, лог-ранговый тест).

Очевидно, что при наличии алкогольной зависимости HCV-инфекция прогрессирует быстрее: через 15 лет от момента заражения ЦП с декомпенсацией формируется почти у трети пациентов у лиц с АЗ и у менее 10% лиц без признаков АЗ. У половины лиц с АЗ декомпенсация ЦП наступает в течение 20 лет, а у половины лиц без АЗ для этого требуется более 35 лет. Через 40 лет от момента заражения все пациенты с АЗ погибают, в то время как выживают более 40% лиц без АЗ.

Таким образом, HCV-ассоциированный ЦП формируется в трудоспособном возрасте (68,2%), чаще у мужчин (58,2%), и диагностируется впервые в среднем возрасте 47,1 лет. Декомпенсация ЦП в среднем выявляется через 2 года после выявления (49,2 лет). У 54,7% лиц впервые выявляется ЦП в стадии декомпенсации, или декомпенсация развивается в течение года после установления диагноза у 5 человек на фоне ЦП в возрасте от 55 до 76 лет сформировалась ГЦК. Почти половина больных (49%) имели признаки алкогольной зависимости. Среди наблюдаемых пациентов преобладают лица с классом С по Чайлд-Пью (41,8%). Асцит присутствовал более чем у половины пациентов (53,4%), гепатомегалия – у 82,2%, спленомегалия – у 86%. Варикозное расширение вен пищевода выявлено у 71% пациентов, при 3-4 степени ВРВП у 37,5% пациентов за время наблюдения отмечались кровотечения из ВРВП. Следует отметить низкий уровень охвата хирургическим лечением лиц с ВРВП и недостаточно используемую медикаментозную профилактику кровотечений из ВРВП препаратами группы бета-блокаторов или нитратов. Стоит уделить внимание и правильному питанию пациентов с включением в рацион достаточного количества белка и витаминов (В₁₂, фолиевая кислота). У половины пациентов декомпенсированный ЦП выявляется в течение 25 лет после заражения, причем у пациентов с алкогольной зависимостью прогрессирование болезни наступает значительно быстрее. Для профилактики развития ЦП у пациентов с HCV-инфекцией следует своевременно проводить коррекцию алкогольной зависимости и проводить лечение противовирусными препаратами.

Литература

1. Ивашкин, В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
2. Силивончик, Н.Н. Цирроз печени. – 2-е изд. – Минск: Технопринт. – 2001. – 224 с.
3. Хазанов, А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П. [и др.] Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы // Росс. журн. гастроэнтерол. – 2007. – №2. – С. 19-27.
4. Boesecke, C., Wasmuth J.-C. Hepatitis C // *Hepatology* 2013. A clinical textbook / Ed. S. Mauss [et al.]. – 4th ed. – Duesseldorf: Flying Publisher, 2013. – P. 46–56.
5. De Ledinghen, V., Trimoulet P., Mannant P.R. [et al.]. Outbreak of hepatitis C virus infection during sclerotherapy of varicose veins: long-term follow-up of 196 patients (4535 patient-years) // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P.19-25.
6. Di Bisceglie A.M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 34S-38S.
7. Méndez-Sánchez, N., Aguilar-Ramirez J.R., Reyes A. [et al.] Etiology of liver cirrhosis in Mexico // *Ann. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, N1. – P.30-33.
8. Michitaka, K., Nishiguchi S., Aoyagi Y. [et al.]. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, N1. – P. 86-94.
9. Planas, R., Balleste B., Alvarez M.A. [et al.]. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P.823-830.
10. Poynard, T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups // *Lancet* – 1997. – Vol. 349. – P. 825-832.
11. Sangiovanni, A., Prati G.M., Fasani P. [et al.]. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients // *Hepatology* – 2006. – Vol. 43. – P.1303-1310.
12. Tong, J.M., El-Farra N.S., Reikes A.R. [et al.]. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P.1463-1466.
13. Van der Meer A.J., Veldt B., Feld J. [et al.]. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // *JAMA.* – 2012. – Vol. 308. – P.2584-2593.

Поступила 11.04.2013 г.