

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Черняк С. А. (*chernyak.s@bk.ru*)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь, Гродно

Введение. Диагноз хронического гепатита С (ХГС) устанавливается поздно, зачастую на стадии продвинутого фиброза и цирроза печени. В группе риска развития тяжелых осложнений находятся пациенты, ранее не ответившие на противовирусную терапию (ПВТ).

Цель исследования – установить особенности клинико-лабораторных проявлений ХГС у пациентов, не ответивших на ПВТ препаратами интерферонов.

Материал и методы. Проведена сравнительная оценка результатов эпидемиологических, клинических, лабораторных и инструментальных исследований (УЗИ) у 64 пациентов с ХГС, не ответивших на ПВТ (1-я группа) и 39 пациентов с ХГС, не получавших ПВТ (2-я группа).

Результаты. В группе пациентов, не получавших ПВТ, по сравнению с группой пациентов, пролеченных интерферонами, были более выражены и чаще встречались следующие признаки: снижение белковосинтетической функции печени, гипокоагуляция, синдром внутривеночного холестаза ($p < 0,05$). В группе пациентов, получивших ПВТ препаратами интерферонов, несмотря на не-эффект, активность индикаторных ферментов была в 2 раза ниже ($p < 0,05$), чем во 2-й группе, а показатели УЗИ свидетельствовали о менее выраженных косвенных признаках фиброза в печени (эхогенность, диффузно-неоднородная эхоструктура, обеднение и деформация сосудистого рисунка, портальная гипертензия).

Выводы. ПВТ, проведенная препаратами интерферона, несмотря на отсутствие устойчивого вирусологического ответа, приводит к снижению активности цитолитического синдрома и сдерживанию прогрессирования фиброза в печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, клиника, диагностика, особенности, интерферонотерапия, не-ответ.

Введение

На сегодняшний день большинство пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), не ответивших на противовирусную терапию (ПВТ), использовали в качестве таковой стандартные и пегилированные интерфероны [1, 2]. Повторная терапия препаратами интерферонов у этих пациентов является низкоэффективной, в связи с чем они входят в группу риска прогрессирования ХГС, в том числе при последующей терапии противовирусными препаратами прямого действия (ПППД) [3, 4]. Представляют интерес исследования, по данным которых пациенты, пролеченные α -интерфероном и не достигшие устойчивого вирусологического ответа (УВО), в перспективе имели более высокий риск формирования цирроза печени по сравнению с пациентами, не получавшими препаратов интерферонов ряда [5]. Новой проблемой может также стать нарастающая резистентность к ПППД и увеличение количества инфицированных HCV-инфекцией в Европе, максимальный пик выявления которых на стадии цирроза печени прогнозируется к 2030 г. [6, 7].

Цель исследования – установить особенности клинико-лабораторных проявлений ХГС у пациентов, не ответивших на ПВТ препаратами интерферонов.

Материал и методы

В исследование были включены 103 пациента с ХГС. Критерии включения: наличие РНК HCV и анти-HCV в крови. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 64 пациента, прошедшие ПВТ препаратами интерферонов и не достигшие УВО; 2-я группа – 39 пациентов,

ранее не получавших ПВТ, периодически принимавших гепатопротекторы. Средний возраст обследованных в 1-й группе составил 39,8 года, во 2-й группе – 37,0 лет. Средний стаж ХГС в 1-й группе – 8,9 года, во 2-й группе – 8,0 лет. Сравнительный анализ включал результаты обследования согласно клиническим протоколам МЗ РБ. Обследование в 1-й группе проводилось после отмены ПВТ.

Статистический анализ проводился с помощью свободного специализированного языка программирования «R 3.4.1», в качестве интегрированной среды разработки использовалась среда «RStudio» версии 1.0.143 [8]. Сравнение уровней показателя между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, сравнение долей – с помощью критерия Бернарда.

Результаты и обсуждение

Установлено, что 1-й генотип HCV определялся у 69,2% обследованных в 1-й группе и у 62,5% – во 2-й, 2-й генотип – у 2,6% только в 1-й группе, 3-й генотип – у 28,2% в 1-й и у 37,5% – во 2-й группах. Наиболее распространенным подтипом HCV был генотип 1b (9%), реже – 3a (18%), 1a – 10,2%, 3a/3b – 10,2% и 2a – 2,6%.

Причиной инфицирования у пациентов обеих групп чаще были инвазивные медицинские вмешательства (26,2%): гемотрансфузии – 12,6%, оперативные вмешательства – 11,7%, посещение стоматолога – 1,9%. На возможный путь инфицирования за счет нанесения татуировок указали 11,7% пациентов, половой путь – 2,9%, введение инъекционных наркотиков – 2,9%, профессиональный контакт с биологическим материалом – 1%. У 55,3% пациентов вероятный путь инфицирования не установлен.

Среди сопутствующей патологии диагностированы: хронический панкреатит – у 12,8% обследуемых в 1-й группе и 17,2% – во 2-й, ИБС – у 10,9% в 1-й группе и у 10,3% – во 2-й, хронический гастрит и язвенная болезнь желудка – у 7,8% в 1-й группе и у 10,3% – во 2-й, хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь – у 4,7% в 1-й группе и 2,6% – во 2-й, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет выявлены в 2 раза чаще (5,1%) в 1-й группе, чем во 2-й (2,6%).

Среди жалоб в 1-й группе преобладали астеновегетативный синдром (53,1%), чувство дискомфорта (37,5%) и боли в правом подреберье (28,1%). Диспепсический синдром зафиксирован у 9,4% пациентов, артралгии, кожный зуд, геморрагический синдром и головокружение – в 1,6% случаев. Жалоб не предъявляли 20,3% пациентов данной группы.

В контрольной группе пациентов, так же как и в 1-й группе, чаще регистрировались жалобы на чувство дискомфорта в правом подреберье (48,7%) и астеновегетативный синдром (46,2%). Боли в правом подреберье беспокоили 23,1% пациентов, диспепсический синдром – 15,4%, кожный зуд – 8%, головокружение и геморрагический синдром – 2,6% пациентов. Без наличия жалоб HCV-инфекция протекала во 2-й группе у 20,5% пациентов.

При объективном обследовании в 1-й группе желтушность кожи выявлена у 1 (1,6%) пациента, склер – у 5 (7,8%). У 26 (40,6%) пациентов печень выступала из-под реберной дуги, у 1 (1,6%) определялись расширенные вены передней брюшной стенки, у 3 (4,7%) – телеангиоэктазии.

Во 2-й группе желтушный синдром отмечен у 5 (12,8%) пациентов, расширение вен передней брюшной стенки – у 1 (2,6%), телеангиоэктазии – у 3 (7,7%) пациентов, гепатомегалия при пальпации – у 22 (56,4%) пациентов.

При УЗИ в 1-й группе гепатомегалия зарегистрирована у 63,3% пациентов, во 2-й – у 55,9%. В 1-й группе размер правой доли печени был достоверно больше и данная патология выявлялась достоверно чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Повышенная эхогенность паренхимы печени отмечена у 71,7% пациентов в 1-й группе и у 88,6% – во 2-й, диффузная и неоднородная эхоструктура печени – у 33,3% в 1-й группе и у 38,3% – во 2-й, обеднение сосудистого рисунка – у 33,3% в 1-й группе и у 45,7% – во 2-й, деформация сосудистого рисунка – у 6,7% пациентов в 1-й группе и у 22,6% – во 2-й. Признаки портальной гипертензии наблюдалось у 11,6% обследуемых в 1-й группе и у 22,6% – во 2-й. Спленомегалия выявлена у 50,8% пациентов в 1-й группе и у 47,4% – во 2-й. Увеличение диаметра селезеночной вены зарегистрировано у 27,1% обследуемых в 1-й группе и у 47,1% – во 2-й.

Результаты УЗИ в сравниваемых группах представлены в таблице 1.

Внутрипеченочные желчные протоки (ВЖП) были уплотнены у 13,1% пациентов в 1-й группе и у 20% – во 2-й. У одного (1,6%) пациента

Таблица 1. – Основные показатели УЗИ печени в 1-й и 2-й группах

Показатель, группа	Me (Q1; Q3)	Достоверность*
КВР ПДП, 1 группа	156 (142; 167)	$p < 0,05$
КВР ПДП, 2 группа	148 (137; 161)	$p < 0,05$
Толщина ЛДП, 1 группа	64 (60; 74)	$p > 0,05$
Толщина ЛДП, 2 группа	67 (58; 73)	$p > 0,05$
Диаметр воротной вены, 1 группа	10,5 (9,5; 11,5)	$p > 0,05$
Диаметр воротной вены, 2 группа	10,5 (9,5; 11,5)	$p > 0,05$

Примечание: КВР – косо́й вертикальный размер; ПДП – правая доля печени; ЛДП – левая доля печени; Me – медиана; Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, * – сравнение уровня показателей в 1-й и 2-й группах по критерию Манна-Уитни

из 1-й группы наблюдалось расширение ВЖП. Уплотнение стенки желчного пузыря отмечено у 45,5% пациентов в 1-й группе и у 78,5% – во 2-й. Застой желчи в пузыре выявлен у 15% обследуемых, полипы обнаружены у 8,3%, конкременты – у 1 (1,6%) пациента в 1-й группе. Во 2-й группе застойная желчь обнаружена у 9,1% лиц, конкременты – у 3%. У 1-го пациента в 1-й группе и у 3-х – во 2-й группе желчный пузырь был удален. Расширение холедоха имелось только у 1-го (2,9%) пациента из 2-й группы.

В гемограмме пациентов в обеих группах достоверных различий не выявлено (таблица 2).

Таблица 2. – Отдельные показатели гемограммы у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп

Показатель, группа	Me (Q1; Q3)	Достоверность
Лейкоциты, 1-я группа	5,2 (4,2; 6)	$p > 0,05$
Лейкоциты, 2-я группа	4,7 (4; 5,8)	$p > 0,05$
Тромбоциты, 1-я группа	210 (172; 243)	$p > 0,05$
Тромбоциты, 2-я группа	220 (159,9; 280)	$p > 0,05$

Примечание: M – среднее значение; t – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль

В 1-й группе ниже референтных значений определялись уровни показателей АЧТВ у 14,2% пациентов, фибриногена – у 14,3%, ПТИ – у 13,8%, у 15% уровень МНО превышал верхнюю границу нормы. Во 2-й группе пониженные уровни АЧТВ определялись у 11,8% обследуемых, фибриногена – у 76,5% ($p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой), ПТИ – у 15,8%, уровень МНО, превышающий норму, зарегистрирован у 25%. Уровень АЧТВ в 1-й группе был достоверно ниже показателя во 2-й группе ($p < 0,05$; рис. 1), а уровень фибриногена в 1-й группе, наоборот, достоверно выше уровня во 2-й группе ($p < 0,05$; рис. 2).

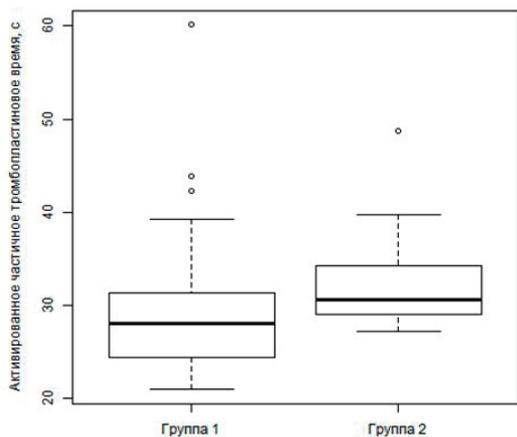


Рисунок 1. – Значение АЧТВ в 1-й и 2-й группах

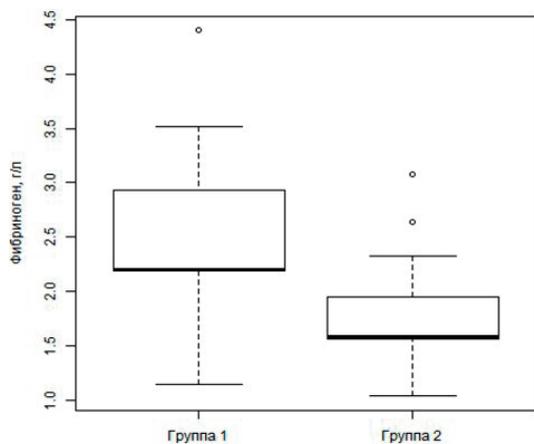


Рисунок 2. – Уровень фибриногена в 1-й и 2-й группах

На этом фоне превышение нормальных показателей АЧТВ наблюдалось у 14,3% пациентов в 1-й группе и у 5,9% – во 2-й, превышение нормы фибриногена – у 1,8% в 1-й группе (табл. 3).

Таблица 3. – Основные показатели коагулограммы у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп

Показатель, группа	Me (Q1; Q3)	Достоверность*
АЧТВ, 1-я группа	28 (24,4; 31,3)	p<0,05
АЧТВ, 2-я группа	30,6 (29,1; 34,3)	p<0,05
МНО, 1-я группа	1 (0,9; 1,1)	p>0,05
МНО, 2-я группа	1 (0,9; 1,1)	p>0,05
Фибриноген, 1-я группа	2,6 (2,2; 3,1)	p<0,05
Фибриноген, 2-я группа	1,6 (1,6; 2)	p<0,05
ПТИ, 1-я группа	0,9 (0,8; 1)	p>0,05
ПТИ, 2-я группа	0,9 (0,8; 0,9)	p>0,05

Примечание: АЧТВ – активированное частичное тромбoplastиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; ПТИ – протромбиновый индекс; М – среднее значение; t – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; * – сравнение уровня показателей в 1-й и 2-й группах по критерию Манна-Уитни

Таким образом, в гемостазиограмме наблюдались достоверные различия между группами пациентов, получавших и не получавших ПВТ.

Оценка биохимических показателей показала, что уровень билирубина в двух группах значимо не различался и был повышен у 20,6% обследованных в 1-й группе и у 23,7% – во 2-й.

В 1-й и 2-й группах пациентов показатели частоты активности индикаторных ферментов, превышающих нормальные значения, не различались между собой: АлАТ – 95,3 и 92,1%; АсАТ – 87,5 и 84,0%, соответственно (p>0,05). Однако показатель АлАТ в 1-й группе после проведенной ПВТ был достоверно ниже аналогичного показателя во 2-й группе (p<0,05; рис. 3).

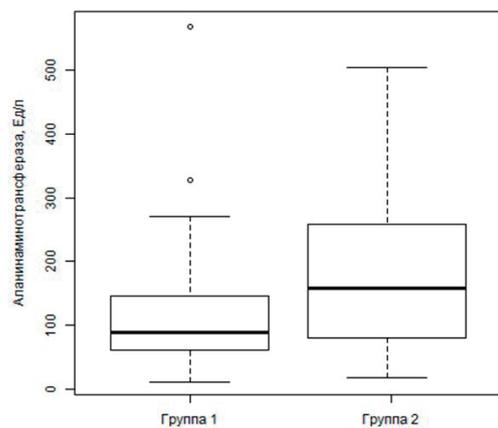


Рисунок 3. – Уровень АлАТ в 1-й и 2-й группах

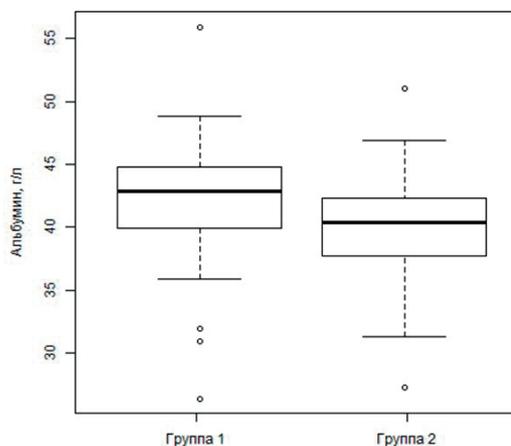


Рисунок 4. – Уровень альбумина в 1-й и 2-й группах

Сывороточный уровень общего белка достоверно не различался в двух группах, однако у 11,3% пациентов из 1-й группы показатель был ниже нормы. Уровень альбумина был достоверно ниже во 2-й группе (p<0,05; рис. 4), гипоальбуминемия наблюдалась у 4,9% обследованных в 1-й группе и у 17,2% – во 2-й.

Уровень маркера холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ) – достоверно не различался в сравниваемых группах. В то же время отклонения от нормы показателя, характеризующего наличие данного синдрома, достоверно чаще регистри-

ровались у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Если в 1-й группе ЩФ была повышена у 16,4% пациентов, то во 2-й группе высокие значения ЩФ определялись в 36,8% случаев.

Основные биохимические показатели представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Основные показатели биохимического исследования крови у пациентов с ХГС 1-й и 2-й групп

Показатель, группа	Me (Q1; Q3)	Достоверность*
Билирубин общий, 1-я группа	15,6 (12,5; 19,6)	$p > 0,05$
Билирубин общий, 2-я группа	14,1 (12; 20,7)	$p > 0,05$
АлАТ, 1-я группа	89 (63; 149)	$p < 0,05$
АлАТ, 2-я группа	160 (83,8; 261,6)	$p < 0,05$
АсАТ, 1-я группа	67,8 (46; 119)	$p > 0,05$
АсАТ, 2-я группа	88 (57; 185,9)	$p > 0,05$
Альбумин, 1-я группа	43 (40; 44,9)	$p < 0,05$
Альбумин, 2-я группа	40,4 (37,8; 42,4)	$p < 0,05$
ЩФ, 1-я группа	72 (55; 116,4)	$p > 0,05$
ЩФ, 2-я группа	58,6 (34,5; 191,7)	$p > 0,05$

Примечание: АлАТ – аланинаминотрансфераза; АсАТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; М – среднее значение; m – стандартное отклонение; Me – медиана; Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, * – сравнение уровня показателей в 1-й и 2-й группах по критерию Манна-Уитни

Литература

1. Цыркунов, В. М. HCV-инфекция : монография / В. М. Цыркунов, Н. В. Матиевская, С. П. Лукашик. – Минск : Асар, 2012. – 480 с.
2. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита со стандартными интерферонами / В. М. Цыркунов [и др.] // Актуальные вопросы инфектологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. инфекционных болезней с курсом детских инфекций УО "Гродн. гос. мед. ун-т", 19 окт. 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т" ; [редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.), В. С. Васильев, Ю. В. Кравчук]. – Гродно, 2012. – С. 513-514.
3. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon / A. M. Di Bisceglie [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 359. – P. 2429-2441.
4. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016 / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 66, № 1. – P. 153-194.
5. Nonresponse to interferon- α based treatment for chronic hepatitis C infection is associated with increased hazard of cirrhosis / M. L. Cozen [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. 1-11.

Выводы

1. При сравнении клинических проявлений в группах пациентов с ХГС, не получавших ПВТ, и пациентов с не-ответом на интерферонотерапию, значимых различий не выявлено.

2. По данным УЗИ в 1-й группе средний размер правой доли печени был больше и выявлялся чаще, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

3. Уровни ЩФ, превышающие референтные значения, регистрировались чаще у пациентов, не леченых интерферонами ($p < 0,05$), что (наряду с характерными признаками на УЗИ) отражало наличие более выраженного внутрипеченочного холестаза в данной группе.

4. Различия в активности индикаторных ферментов в 1-й и 2-й группах заключались в достоверно более низких значениях АлАТ в 1-й группе после отмены ПВТ ($p < 0,05$).

5. Косвенный признак значимого фиброза печени – снижение белковосинтетической функции – в большей степени был выражен в контрольной группе, что отразилось на более низких показателях уровней фибриногена, альбумина и увеличений АЧТВ ($p < 0,05$).

6. Таким образом, несмотря на неудачу в достижении вирусологического и клинического эффекта от ПВТ, проведенная интерферонотерапия способствовала снижению скорости прогрессирования фиброза в печени, в меньшей степени оказав влияние на полное купирование активности ХГС. Представленные результаты исследований в целом соответствуют предыдущему исследованию, посвященному морфологической диагностике ХГС в группах пациентов, не леченых противовирусными лекарственными средствами и не ответивших на ПВТ [9].

6. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression / G. L. Davis [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, № 2. – P. 513-521.
7. Esteban, J. I. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe / J. I. Esteban, S. Sauleda, J. Quer // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 148-162.
8. RStudio: Integrated Development for R [Electronic resource] / RStudio Team (2016) // RStudio, Inc. – Boston, 2016. – Mode of access: <http://www.rstudio.com>. – Date of access: 04.07.2017.
9. Особенности морфологических изменений в печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на интерферонотерапию / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, К. П. Павлюкевич // Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. – № 2. – С. 216-222.

References

1. Tsyrcunov VM, Matievskaja NV, Lukashik SP. HCV-инфекция [HCV-infection]. Minsk: Asar; 2012. 480 p. (Russian).
2. Tsyrcunov VM, Boguckij MI, Chernjak SA, Chernjak LK. Jefferktivnost' protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita so standartnymi interferonami [The effectiveness

- of antiviral therapy for chronic hepatitis with standard interferons]. In: Tsyrukunov VM, Vasilev VS, Kravchuk JuV, editors. *Aktualnye voprosy infektologii* [Actual issues of infectious diseases]. Sb. st. Resp. nauch.-prakt. konf.; 2012 Oktjabr 19; Grodno. Grodno; 2012. p. 513-514. (Russian).
3. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, Lee WM, Lok AS, Bonkovsky HL, Morgan TR, Ghany MG, Morishima C, Snow KK, Dienstag JL. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(23):2429-2441. doi: 10.1056/NEJMoa0707615.
 4. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. 2017;66(1):153-194. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
 5. Cozen ML, Ryan JC, Shen H, Lerrigo R, Yee RM, Sheen E, Wu R, Monto A. Nonresponse to interferon- α based treatment for chronic hepatitis C infection is associated with increased hazard of cirrhosis. *PLOS ONE*. 2013;8(4):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0061568. Print 2013.
 6. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, Poynard T, Jennings LW. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroenterology*. 2010;138(2):513-521. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.067.
 7. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal Hepatology*. 2008;48:148-162. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.033.
 8. RStudio Team (2016). RStudio: Integrated Development for R [Internet]. Available from: <http://www.rstudio.com>. (accessed 04.07.2017).
 9. Chernyak SA, Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Pavljukevich KP. Osobennosti morfologicheskikh izmenenij v pecheni u pacientov s hronicheskim gepatitom S, ne otvetivshih na interferonoterapiju [Features of morphological changes in the liver in patients with chronic hepatitis C who did not respond to interferon therapy]. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija* [Clinical infectology and parasitology]. 2016;4:216-222. (Russian).

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RELAPSE OF CHRONIC HEPATITIS C

Chernyak S. A.

Educational Institution «Grodno State Medical University», Belarus, Grodno

Background. The diagnosis of chronic hepatitis C (CHC) is established late, often at the stage of advanced fibrosis and cirrhosis of the liver. In the group at risk of developing severe complications are patients who have not responded to antiviral therapy (AT).

Objective – to establish the features of clinical and laboratory manifestations of CHC in patients who did not respond to interferon treatment.

Material and methods. A comparative evaluation of epidemiological, clinical data, laboratory and instrumental studies was performed in 64 patients with CHC who did not respond to AT (group 1) and 39 patients with CHC who did not receive AT (group 2).

Results. In the group of patients who did not receive AT compared to the group of patients treated with interferons, the following signs were more pronounced and more frequent: decrease in the protein-synthetic function of the liver, hypocoagulation, intrahepatic cholestasis syndrome ($p < 0,05$). In the group of patients who received AT with interferon, despite the non-effect, the activity of the indicator enzymes was 2 times lower ($P < 0,05$) than in the 2-nd group, and the ultrasound indices indicated less pronounced indirect signs of fibrosis in the liver (echogenicity, diffuse-heterogeneous echostructure, depletion and deformation of the vascular pattern, portal hypertension).

Conclusion. AT, conducted by interferon preparations, despite the absence of sustained virological response, leads to a decrease in the activity of the cytolytic syndrome and inhibiting the progression of fibrosis in the liver.

Keywords: chronic hepatitis C, clinic, diagnosis, features, interferon therapy, non-response.

Поступила: 16.01.2018

Отрецензирована: 09.02.2018