

УДК: 616.36-004:616.36-002-085.281.8

© Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О., 2012

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ВІРУСНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ ТА ВАЖКІСТЮ НЕКРО-ЗАПАЛЬНИХ І ФІБРОТИЧНИХ ЗМІН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова

Сотні мільйонів пацієнтів страждають на хронічні вірусні гепатити (ХВГ) і у 25-30% з них захворювання прогресує з розвитком фіброзу та цирозу печінки [1, 10]. Цироз печінки є найбільш частою причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту і посідає 7 місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань [8]. Поширеність та захворюваність на цироз печінки в Україні в 1997-2005 роках зросли, відповідно, на 35,3% та 93,3% і в 2005 році смертність від цирозу та його ускладнень складала 30,1 на 100 тис. дорослого населення [2].

Пригнічення вірусної реплікації та повна елімінація вірусу є глобальною метою лікування хворих на ХВГ. Величина вірусного навантаження у хворих на ХВГ В визначає тактику лікування, а характер вірусної кінетики при ХВГ В та ХВГ С є вагомим предиктором ефективності етіотропної терапії [5]. В кількох ретроспективних дослідженнях було продемонстровано, що у хворих на ХВГ В сироватковий рівень HBV DNA корелює з ризиком розвитку цирозу та гепатоцелярної карциноми [9, 11]. В той же час у клінічній практиці нерідкими є випадки виявлення значної запальної активності та виразного фіброзу печінки у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням і сьогодні достеменно не відомо, в якій мірі інтенсивність вірусної реплікації визначає важкість морфологічних змін при ХВГ.

Тому **метою** даного дослідження стало визначити зв'язок між вірусним навантаженням та важкістю некро-запальних і фібротичних змін печінки у хворих на ХВГ С, В та В+С.

Матеріали і методи. Було обстежено 255 хворих на ХВГ В, С та В+С, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні у гепатологічному центрі Запорізької області та Вінницькому міському гепатологічному центрі. В дослідження не включались особи, які вживали сурогати алкоголю або гепатотоксичні препарати. Діагноз ХВГ С підтверджували наявністю анти-HCV та HCV-RNA в сироватці крові. Діагноз ХВГ В підтверджували наявністю HbsAg, HBeAg /анти-HBe та HBV-DNA в сироватці крові. Діагноз хронічного мікст-гепатиту В+С підтверджували наявністю відповідних маркерів HCV та HBV інфекції. Усім хворим була проведена черезшкірна трепанобіопсія печінки (голки Uni-Cut і BioCut 14-16G) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів та визначенням індексу гістологічної активності (ІГА) за Knodell R.G., Desmet V. С. та індексу фіброзу печінки (ІФ) за METAVIR [3, 4, 6]. Статистичну обробку даних проводили в "MS Excel XP".

Клініко-епідеміологічна характеристика хворих наведена в табл. 1. Більшість обстежених нами хворих склали пацієнти з ХВГ С (136 осіб). Серед них найчастіше виявлявся 1b генотип HCV (69,8%), рідше – 3 та 3a генотип (22,1%). Вірусне навантаження було визначено у 77 пацієнтів. У 45% із них визначалась висока реплікативна активність HCV, у 55% - низька реплікативна активність. У 76% хворих на ХВГ С виявлявся виразний цитолітичний синдром, у 24% хворих реєструвались постійно нормальні рівні трансаміназ. Помірна або висока активність некрозапальних змін в печінці мала місце 45% пацієнтів та у 76% діагностований виразний фіброз печінки (≥ 2 балів). Другу групу склали хворі на ХВГ В (68 осіб), переважну більшість яких (76%) становили пацієнти з HBeAg «+» гепатитом В. Вірусне навантаження було визначено у 52 хворих і висока активність вірусної реплікації мала місце у 59% випадків. Підвищений рівень трансаміназ визначався у 75% хворих, а помірна і висока гістологічна активність гепатиту та виразний фіброз печінки мали місце у 38 та 35% пацієнтів, відповідно. До третьої групи увійшли 51 хворий на хронічний вірусний мікст-гепатит В+С, при цьому у більшості із них домінувала реплікація HCV (72%). У 73% хворих на ХВГ В+С реєструвались підвищені рівні трансаміназ, у 63% - помірна або висока активність некрозапальних змін, 49% - виразний фіброз печінки.

Результати. Обговорення. Встановлено, що рівень віремії у хворих на ХВГ С та В вірогідно не корелює з активністю АЛТ сироватки крові ($r=0,18$ та $0,16$, відповідно, $p>0,05$). Як видно з табл. 2, генотип HCV не мав суттєвого впливу на важкість запальних та фібротичних процесів в печінці у хворих на ХВГ С і відмічалась лише тенденція до більш виразних змін в печінці хворих, інфікованих 1b генотипом HCV. Статус HBeAg у хворих на ХВГ В також не був пов'язаний з важкістю морфологічних змін при біопсії і ІГА та ІФ у пацієнтів з HBeAg-позитивним та HBeAg-негативним ХВГ В практично не відрізнялись. Вірусна взаємодія при хронічному мікст-гепатиті В+С, як відомо, характеризується домінуванням одного збудника та пригніченням реплікації іншого. З'ясувалось, що у пацієнтів з переважною реплікацією HBV ІГА був вірогідно, на 40% вищим від такого у пацієнтів з реплікацією HCV, а ІФ виявляв тенденцію до зростання.

Таблиця 1. Клініко-епідеміологічна характеристика обстежених пацієнтів (n=255)

Характеристика хворих	Кількість хворих		
	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ В +С
Загальна кількість хворих	136	68	51
Вірусологічні характеристики	генотип 1б - 95 генотип 2 - 6 генотип 3, 3а - 24	НВе «+» - 52 НВе «-» - 16	реплікація HCV - 37 реплікація HBV - 14
Вірусне навантаження (IU/мл)	>600*10 ³ - 35 ≤600*10 ³ - 42	>20*10 ³ - 31 ≤20*10 ³ - 21	-
Активність трансаміназ:			
нормальна	32	17	14
підвищена	104	51	37
Гістологічна активність гепатиту:			
мінімальна	17	16	12
низька	58	26	7
помірна	44	24	18
висока	17	2	14
Гістологічна стадія фіброзу:			
0 балів	12	4	5
1 бал	21	15	10
2 бали	48	25	21
3 бали	35	18	14
4 бали	20	6	11

Таблиця 2. Індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки у хворих на ХВГ С, В та В+С в залежності від вірусних чинників (M±m)

Морфологічні зміни	ХВГ С		ХВГ В		ХВГ В+С	
	Генотип HCV		Статус HBeAg		Домінування реплікації	
	1б	3, 3а	позит.	негат.	HCV	HBV
ІГА, бали	8,71±0,52	7,55±0,50	6,71±0,44	6,35±1,03	8,16±0,91	11,2±1,16*
ІФ, бали	2,04±0,11	1,76±0,13	1,85±0,22	1,81±0,18	1,71±0,14	2,06±0,12

Примітка. Знаком * позначена вірогідна різниця (p<0,05)

Встановлено, що у хворих на ХВГ С з високим вірусним навантаженням (>600*10³ IU/мл) реєструвались вірогідно більші ІГА та ІФ, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням (рис. 1). Водночас у 40% хворих з низьким рівнем віремії виявлялась помірна і висока активність запального процесу в печінці (>9 балів), а у 26% - виразний фіброз печінки (>2 балів). Вірусне навантаження певним чином впливало і на виразність морфологічних змін у хворих на ХВГ В (рис. 2). Так ІГА у пацієнтів з високим рівнем віремії (>20*10³ IU/мл) був вірогідно, на 23% вищим, ніж у пацієнтів з низьким рівнем. У 23% хворих з вірусним навантаженням ≤20*10³ IU/мл ІГА при біопсії перевищував 9 балів, а у 41% хворих був діагностований виразний фіброз печінки.

значена вірогідна різниця (p<0,05)

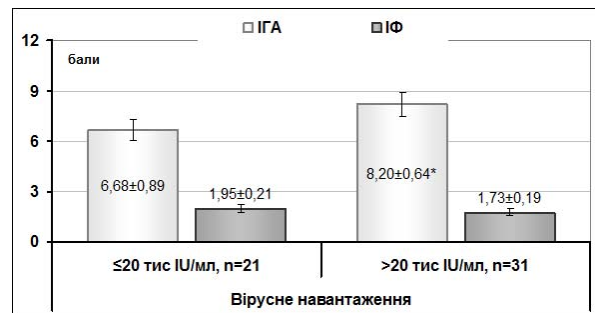


Рис. 2. ІГА та ІФ у хворих на HBeAg-позитивний ХВГ В з високою і низькою реплікацією вірусу (M±m). Знаком * позначена вірогідна різниця (p<0,05)

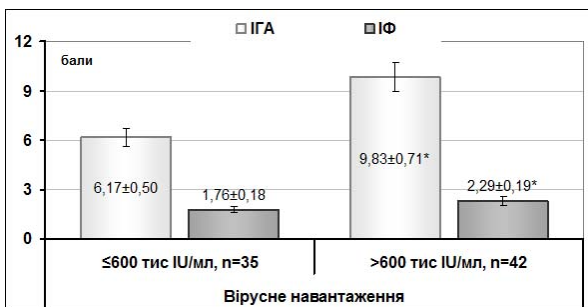


Рис. 1. ІГА та ІФ у хворих на ХВГ С з високою і низькою реплікацією вірусу (M±m). Знаком * позначена вірогідна різниця (p<0,05)

був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з мінімальною та низькою активністю запалення. В той же час інтенсивність вірусної реплікації у хворих на ХВГ В та ХВГ С з різною важкістю фіброзу печінки була практично співставною.

Кореляційний аналіз засвідчив, що вірусне навантаження у хворих на ХВГ С та В слабо вірогідно корелює з ІГА при біопсії ($r=0,22$ та $0,26$, відповідно) та не корелює із стадією фіброзу.

Таблиця 3. Вірусне навантаження у хворих на ХВГ С та В в залежності від індексу гістологічної активності та стадії фіброзу печінки ($M \pm m$)

Морфологічні зміни		ХВГ С	ХВГ В		
ІГА, бали	1-3	383±100	$r_{(sp)}=0,22$ $p<0,05$	32,0±8,77	$r_{(sp)}=0,26$ $p<0,05$
	4-8	4760±2979		42,4±11,2	
	9-12	2236±920*		79,9±14,1*#	
	13-18	13613±9713*		164±36	
ІФ, бали	0-1	4581±3682	$r_{(sp)}=0,19$ $p>0,05$	55,6±7,85	$r_{(sp)}=0,11$ $p>0,05$
	2	2444±956		54,5±12,9	
	3-4	7509±4590		76,7±22,5	

Примітки: Знаком * позначена вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІГА 1-3 бали; Знаком # позначена вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІГА 4-8 балів

Таким чином, отримані нами дані засвідчили, що рівень віремії, який являє собою баланс між вірусною реплікацією та вірусною елімінацією, у хворих на ХВГ В і С досить слабо пов'язаний з важкістю некрозапальних змін в печінці та не пов'язаний з важкістю фіброзу печінки. Більше того, у значній частці хворих з низьким вірусним навантаженням виявляють важкі ускладнення печінки при біопсії – ІГА >9 балів та ІФ >2 балів, а саме такі морфологічні зміни є показаннями для проведення противірусної терапії [5]. Отримані нами дані узгоджуються з результатами окремих робіт. Зокрема було показано, що частота виявлення значних гістологічних змін у хворих на ХВГ В з низьким вірусним навантаженням та підвищеними рівнями трансаміназ складає 62% і є вищою від такої у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, однак постійно нормальними рівнями АЛТ та АСТ сироватки крові [7]. В роботі Е. Molina-Pérez та співавт. продемонстровано, що у хворих на ХВГ В з помірним або значним цитолітичним синдромом істотні гістологічні зміни виявлялись з практично однаковою частотою у осіб з високим та низьким вірусним навантаженням, що складало 48,7% та 39,6% відповідно [13]. Такі закономірності частково можуть бути пов'язані з тим, що інтенсивність віремії при хронічній НВВ інфекції постійно коливається під впливом імунних факторів макроорганізму [5]. ХВГ С, як відомо, характеризується більш стійким рівнем віремії. J.R. Ticehurst та співавт. продемонстрували, що зростання базального (до початку ліку-

вання) вірусного навантаження асоціюється з деяким збільшенням ІГА та ІФ при біопсії [12].

Наведені нами дані дозволяють вважати, що у хворих на ХВГ С та В з низьким вірусним навантаженням або нормальними рівнями трансаміназ сироватки крові доцільно виконувати пункційну біопсію печінки з наступним визначенням ступеню запальної активності запалення та стадії фіброзу, що дозволить не лише об'єктивно оцінити важкість захворювання, але і прийняти рішення про проведення противірусної терапії у значній частці пацієнтів.

Висновки:

1. Індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки при біопсії не залежать від генотипу HCV у хворих на ХВГ С та статусу HBeAg у хворих на ХВГ В. У хворих з мікст-гепатитом В+С індекс гістологічної активності є вищим за умови домінування реплікації HBV.

2. Вірусне навантаження у хворих на ХВГ С та ХВГ В слабо вірогідно корелює з ІГА при біопсії ($r=0,22$ та $0,26$, відповідно, $p \geq 0,05$) та не корелює із стадією фіброзу.

3. У 40% хворих на ХВГ С та 23% ХВГ В з низьким вірусним навантаженням виявлялась помірна або висока активність запального процесу в печінці (>9 балів), у 26% та 41% хворих відповідно - виразний фіброз печінки (>2 балів).

Перспективним напрямком подальших досліджень є визначення морфологічних ознак вірус-індукованого ураження печінки, що дозволить в майбутньому оптимізувати існуючі підходи до прогнозування перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бабак О.Я.** Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2(46). – С. 5–17.
 2. **Філіппов Ю.О.** Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // У зб.: Гастроентерологія.

Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ : Журфонд, 2007. – С. 3-15.
 3. **Bedossa P.** The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa., T. Poynard // Hepatol. – 1996. – № 24. – P. 289–293.
 4. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / **R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.]** // Hepatol. – 1981. – №1. –

P.431–435.

5. Hepatology - A Clinical Textbook / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.] .- [Snd Edition].- Flying Publisher, 2010.- 509 p.

6. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista., L. Bianchi. [et al.] // J. Hepatol. – 1995. – № 22. – P. 696–699.

7. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? / G.V. Papatheodoridis, E.K. Manesis, S. Manolakopoulos [et al.] // Hepatology.- 2008.- №48.- P. 1451 - 1459.

8. Parola M. Hepatic wound repair / M. Parola, M. Pinzani // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2009. – № 25;2 (1). – P. 4 – 11.

9. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U.H. Poeje, H.I. Yang, J. Su [et al.] // Gastroenterology.- 2006.- №130.- P. 678 – 686.

10. Pinzani M. Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // J. Hepatol. – 2005. – № 42. – P. S 22–S 36.

11. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su [et al.] // JAMA.- 2006.- №295.- P. 65 – 73.

12. Ticehurst J.R. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis / J.R. Ticehurst, F.M. Hamzeh, D.L. Thomas // J. Clin. Microbiol.- 2007.- №45(8).- P. 2426-2433.

13. Viral and host factors related with histopathologic activity in patients with chronic hepatitis B and moderate or intermittently elevated alanine aminotransferase levels / E. Molina-Pérez, J. F. Castroagudín, A. Aguilera-Guirao [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid).- 2010.- Vol. 102., №9.- P. 519 – 525.

Гаврилюк А.О., Туманський В.О., Пентюк Н.О. Зв'язок між вірусним навантаженням та важкістю некро-запальних і фібротичних змін печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 45-48.

Обстежено 255 хворих на ХВГ. Встановлено, що індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки при біопсії не залежать від генотипу HCV у хворих на ХВГ С та статусу HBeAg у хворих на ХВГ В. У хворих з мікст-гепатитом В+С індекс гістологічної активності є вищим за умови домінування реплікації HBV. Вірусне навантаження у хворих на ХВГ С та ХВГ В слабко вірогідно корелює з ІГА при біопсії та не корелює із стадією фіброзу. У 40% хворих на ХВГ С та 23% ХВГ В з низьким вірусним навантаженням виявлялась помірна або висока активність запального процесу в печінці (>9 балів), у 26% та 41% хворих відповідно - виразний фіброз печінки (>2 балів).

Ключові слова: хронічні вірусні гепатити, вірусне навантаження, індекс гістологічної активності, стадія фіброзу

Гаврилюк А.О., Туманский В.О., Пентюк Н.О. Связь вирусной нагрузки с тяжестью некро-воспалительных и фиброзных изменений печени у больных с хроническими вирусными гепатитами // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 45-48.

Обследовано 255 пациентов с ХВГ. Было установлено, что индекс гистологической активности (ИГА) и стадия фиброза не зависят от генотипа вируса гепатита С у больных с ХГС и не зависят от HBeAg-статуса у больных с ХГВ. У пациентов с микст-гепатитом В+С индекс гистологической активности был выше при преобладании репликации вируса гепатита В. Вирусная нагрузка у пациентов с ХГС и ХГВ достоверно слабо коррелирует с ИГА и не коррелирует со стадией фиброза. В 40% больных с ХГС и 23% больных с ХГВ и низкой вирусной нагрузкой ИГА превышал 9 баллов, а у 26% и 41% больных, соответственно, стадия фиброза превышала 2 балла.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, вирусная нагрузка, индекс гистологической активности, стадия фиброза.

Gavrilyuk A.O., Tumansky v.O., Pentyuk N.O. The relationship between viral load and severity of inflammatory and fibrotic lesion in patients with chronic viral hepatitis // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 3. – С. 45-48.

The study involved 255 patients with chronic viral hepatitis. It was found that histological activity index and fibrosis stage does not depend on the genotype of HCV in patients with CHC and does not depend of HBeAg status in patients with CHB. In HBV/HCV coinfecting patients histological activity index was higher if HBV replication is dominated. Viral load in patients with CHC and CHB a significantly weakly correlated with HAI and not correlated with fibrosis stage. In 40% of patients with CHC and 23% of patients with CHB and low viral load HAI was > 9 points, and in 26% and 41% of patients respectively fibrosis stage was > 2 points.

Key words: chronic viral hepatitis, viral load, histological activity index, fibrosis stage

Надійшла 03.04.2012 р.
Рецензент: проф. Ю.Г.Бурмак