

ПОШИРЕНІСТЬ ХРОНІЧНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ ТА ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ (ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНАЛІЗУ АВТОПСІЙНОГО МАТЕРІАЛУ)

О.М. Гаврилюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра патологічної анатомії та судової медицини (зав. - проф. Ю.О. Поснішіль)

Реферат

Мета. Вивчення поширеності хронічного стеатогепатиту та вірусного гепатиту на основі аналізу автопсійних випадків цирозу печінки.

Матеріал і методи. Проаналізовано матеріали 1237 розтинів з цирозом печінки, проведених на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро (ЛОПАБ) протягом 2001-2010 рр. У кожному випадку вивчали етіо-, патогенетичні фактори, статево-вікові особливості та патогістологічні зміни у тканині печінки.

Результати й обговорення. Аналіз частоти окремих патогенетичних варіантів цирозу протягом 10 років виявив, що у більшій кількості випадків був алкогольний цироз печінки, частота якого була у межах від 41,5% до 62,9% й у середньому становила 53,03%. Спостерігали значну кількість поєднаної патології, яку виявляли у 3,06-25,5% (середнє - 20,45%), та неалкогольного стеатогепатиту - у 7,1-22% (середнє - 13,9%). Вірусний гепатит призводив до розвитку цирозу рідше у 0-12,8% (середнє - 8,17%); інші фактори - у 0,59-9,3% (середнє - 4,45%).

Висновки. Серед захворювань, які зумовили розвиток цирозу печінки, переважало алкогольне ураження. Спостерігається тенденція до зростання частки вірусного гепатиту С та поєднання вірусних гепатитів С і В. Неалкогольний стеатогепатит траплявся рідше, але, враховуючи його домінування у випадках поєднаної патології (найчастіше у комбінації із "мускатним склерозом" і алкогольним стеатогепатитом), частка цього захворювання сягала 1/3 усіх випадків.

Ключові слова: хронічний стеатогепатит, вірусний гепатит, цироз печінки

(mean 20.45%), and nonalcoholic steatohepatitis was seen in 7.1-22% (mean 13.9%). In the combined pathology cases, the most common were NASH (92.2%) and ASH (42.8%). Viral hepatitis caused liver cirrhosis more rarely (0-12.8%; mean 8.17%), while other factors were responsible in 0.59-9.3% (mean 4.45%) of cases.

Conclusions. The most common cause of liver cirrhosis is alcoholic in origin. An increasing tendency was observed for viral hepatitis C and combinations of hepatitis C and B. Nonalcoholic steatohepatitis is rarer, but if its combinations with other lesions (mostly "nutmeg liver" and alcoholic steatohepatitis) are taken into account, it is involved in 1/3 of all cases.

Key words: chronic steatohepatitis, viral hepatitis, liver cirrhosis.

Вступ

Алкогольний, неалкогольний стеатогепатит та вірусні гепатити відносять до найчастіших причин розвитку цирозу печінки (ЦП) у країнах Заходу [1]. Щорічно у світі від вірусних ЦП (переважно асоційованих із вірусами гепатитів В та С) і вірус-асоційованих гепатоцелюлярних карцином помирає біля 2 млн. чоловік. Показник смертності від ЦП внаслідок зловживання алкоголем у розвинених країнах близький до такого ж від вірусних ЦП [2]. Оскільки ЦП асоціюється із цілою низкою медичних та соціальних проблем, епідеміологічні показники хронічних захворювань печінки на сьогодні є достатньо вивченими у розвинених країнах Європи, Азії та Америки [3, 4, 5, 6].

Що ж стосується даних статистики щодо епідеміології ЦП і, особливо, захворювань, які до нього призводять в Україні, то багато питань залишаються відкритими. Частота ЦП у світі становить від 25 до 400 випадків на 100 тис. населення. В Україні цей показник у 2007 р. становив майже 132 випадки на 100 тис. населення [2]. Особливо багато невіршених питань стосується етіологічного профілю ЦП в Україні що пов'язано із низкою організаційних проблем [7, 8].

Більшість досліджень ґрунтується на матеріалах клінічних обстежень, а аналіз автопсійного матеріалу трапляється рідше і містить меншу

Abstract

PREVALENCE OF CHRONIC STEATONHEPATITIS AND VIRAL HEPATITIS AT AUTOPSY

O.M. GAVRILYUK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. To study the prevalence of chronic steatohepatitis and viral hepatitis in autopsy cases of liver cirrhosis.

Methods. 1237 autopsies of liver cirrhosis performed in the Lviv Regional Anatomical Pathology Bureau during 2001-2010 were analyzed. Etiological and pathogenetic factors, age, sex, and histopathologic changes in the liver tissue were studied in every case.

Results. Over the 10 years studied there was a predominance of alcoholic cirrhosis, seen in 41.5- 62.9% of cases (mean 53.03%). Combined pathology was present in 3.06-25.5%

кількість випадків [9, 10], хоча морфологічний підхід дозволяє об'єктивізувати діагноз та виявити випадки із клінічно латентним перебігом (стадія компенсації) у випадках смерті від інших причин.

Метою роботи було вивчення поширеності хронічного стеатогепатиту та вірусного гепатиту на основі аналізу автопсійних випадків цирозу печінки.

Матеріал і методи

Аналізовано патологоанатомічні діагнози усіх розтинів, проведених на базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро (ЛОПАБ) за 2001-2010 рр. Автопсії із діагностованим ЦП (1237 спостережень) було включено у досліджувану групу. У кожному випадку аналізовано гістологічні препарати печінки та інші матеріали секцій. При вивченні протоколів розтинів виявляли основні етіологічні чинники, можливі додаткові патогенетичні фактори, а також особливості перебігу захворювання (статеві-вікові характеристики, основне захворювання, безпосередню причину смерті).

Для аналізу етіологічного профілю у досліджуваній групі, передовсім, були виділені випадки алкогольного стеатогепатиту (АСГ) та вірусного гепатиту (ВГ). Алкогольний генез змін у печінці вважали вірогідним, якщо були висліди анамнезу про тривале зловживання алкоголем (8-15 років) та позапечінкові морфологічні вияви алкогольної хвороби. Діагноз "вірусний гепатит" ґрунтувався на вислідах анамнезу, позитивних серологічних маркерах. У великій кількості випадків, що залишилися, було виділено спостереження із морфологічними еквівалентами виявів метаболічного синдрому - резистентності до інсуліну, ожиріння, дисліпідемії та гіпертензії. Зміни у печінці при описаному симптомокомплексі розцінювали як цироз внаслідок неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). У значній частині випадків було виявлено поєднання вже описаних захворювань між собою або й із іншими хворобами. Тому окрему групу становили хворі із поєднаною патологією (ПП). Якщо ж аналіз автопсійних матеріалів свідчив про наявність інших етіологічних чинників або причинні фактори не були виявлені (криптогенний цироз), випадки відносили до останньої групи - "інші".

Статистичне опрацювання результатів проводили за допомогою пакету програм "Statistica for Windows 6.0" (Statsoft, USA). Обчислювали середнє значення (M), стандартне квадратичне відхилення (s), розраховували 95% довірчий інтервал середнього значення. Для виявлення статистичної значущості різниці між підгрупами використовували дисперсійний аналіз (ANOVA) із використанням апостеріорного попарного порівняння груп з допомогою критерію найменшої значущої різниці (LSD test), критерій Фішера, критерій χ^2 . Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у досліджах приймали рівним 0,05.

Результати й обговорення

Аналіз матеріалів автопсійних досліджень, проведених у ЛОПАБ протягом 2001-2010 рр. (9215 випадків), показав, що цироз печінки був у 13,4% усіх випадків, причому ця частка протягом останніх десяти років змінювалася незначно (табл. 1), що співпадає із результатами аналогічних досліджень, проведених у інших медичних установах [9, 10]. Ці результати відрізняються від даних епідеміологічних досліджень, проведених на основі клінічного матеріалу, згідно яких виявляється чітка тенденція зростання поширеності та смертності від цирозу печінки [11].

Упродовж усього часу дослідження серед померлих від ЦП стабільно переважали чоловіки ($p < 0,001$) - приблизно 2/3 - 68,3% (95% ДІ 65,6-70,9%). Середній вік хворих становив $54,62 \pm 14,42$ рр. Відмінності цього показника за десятирічний період, протягом якого він досліджувався, були незначними (статистично незначущими).

Таблиця 1
Частота автопсійних випадків цирозу печінки за 2001-2010 рр.

Роки	Усі випадки (абс.)	Випадки цирозу (абс.)	Випадки цирозу (%)
2001	775	82	10,6
2002	780	96	12,3
2003	894	109	12,2
2004	803	110	13,7
2005	947	146	15,4
2006	907	154	17
2007	1056	170	16,1
2008	1082	127	11,7
2009	1107	159	14,4
2010	864	84	9,72
Разом	9215	1237	13,4

При дослідженні етіологічного профілю ЦП було виділено п'ять патогенетичних груп: цироз зумовлений АСГ, поствірусний цироз, цироз, зумовлений НАСГ, цироз при поєднаній патології печінки (ПП) та цирози іншого походження (вторинний біліарний цироз, аутоімунний гепатит, склерозуючий холангіт, первинний біліарний цироз, токсичні ураження, амілоїдоз, гемохроматоз та криптогенний цироз).

Аналіз частоти окремих патогенетичних варіантів цирозу протягом досліджуваних 10 років виявив, що у більшій кількості випадків був алкогольний цироз печінки, частота якого - від 41,5% до 62,9% та у середньому становила 53,03% (рис. 1). Звертає на себе увагу значна кількість поєднаної патології, яку виявляли у 3,06-25,5% (середнє - 20,45%), та НАСГ - у 7,1-22% (середнє - 13,9%). ВГ призводив до розвитку цирозу рідше у 0-12,8% (середнє - 8,17%); інші фактори - у 0,59-9,3% (середнє - 4,45%). Ці дані співпадають із результатами інших досліджень, проведених на значному автопсійному матеріалі [9, 10].

Порівняти одержані нами дані стосовно розповсюдженості на Україні алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту із результатами інших досліджень та офіційною статистикою важко, оскільки ці захворювання, повсякчас, не вносяться у діагноз або описуються під іншими термінами, отже взагалі не підлягають статистичному аналізу.

Ми спостерігали тенденцію до зростання частки цирозів, зумовлених ВГС та поєднанням ВГС і вірусного гепатиту В, що відповідає даним інших дослідників [7]. Поєднані випадки ВГС та ВГВ+С почали виявляти, починаючи від 2006 р. (рис. 2). Загалом спостерігається тенденцію до зростання частки цирозів, зумовлених ВГС та ВГВ+С - сумарно 42 (63,6%) проти 16 (47,1%) ($p > 0,05$) двобічний точний критерій Фішера, що, вірогідно, відображає як збільшення поширеності цієї патології, так й покращення діагностичних можливостей, зокрема використання полімерної ланцюгової реакції для прижиттєвого виявлення відповідних маркерів. Відповідно, значущою була відмінність у частоті поєднаних ВГ - 26,7% проти 0 ($p < 0,001$).

Згідно офіційної статистики захворюваність клінічно маніфестованими, переважно жовтяничними формами гострого ВГС в Україні за період від 2003 до 2009 рр. знизилася від 2,8 на 100 тис. населення до 2,09 на 100 тис. населення, а середній багаторічний показник становить 2,25 на 100 тис. населення. Що ж стосується хронічних форм ВГС, число яких значно перевищує кількість гострих форм, то в Україні вони у більшій кількості випадків не виявляються і не реєструються як інфекційні захворювання. Тому, ймовірно, що на тлі зниження кількості реєстрованих випадків гострого ВГС, захворюваність на хронічний ВГС має тенденцією до зростання [7, 8].

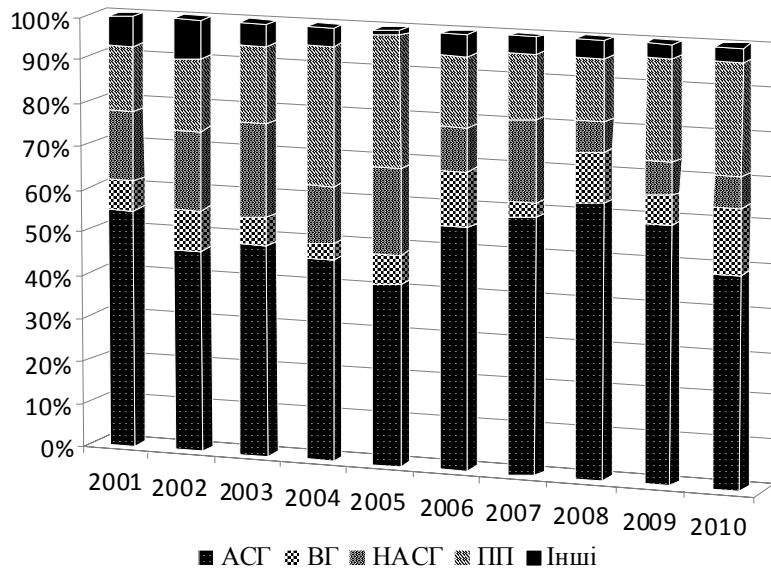


Рис. 1

Етіологічний профіль автопсійних випадків цирозу печінки за 10 років (2001-2010 рр.), зумовленого алкогольним стеатогепатитом (АСГ), вірусним гепатитом (ВГ), неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), поєднаною патологією (ПП) та іншими захворюваннями

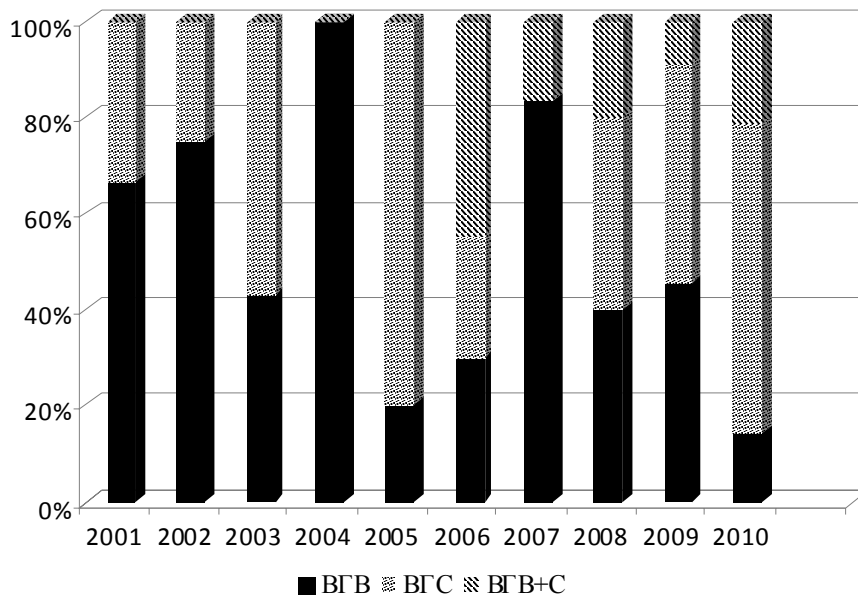


Рис. 2

Співвідношення частоти цирозів печінки, зумовлених вірусними гепатитами "В" (ВГВ), "С" (ВГС) та їх поєднанням (ВГВ+С), протягом досліджуваних 10 років

При аналізі групи поєднаної патології домінуючим був НАСГ - його у різних комбінаціях виявлено у 92,2% випадків цирозу поєднаної етіології. Друге місце посідав АСГ - 42,8% хворих. Із комбінацій у половині усіх випадків виявляли цироз, зумовлений поєднанням НАСГ та "мускатного склерозу" пов'язаного із хронічним венозним застоєм (хронічні захворювання легень, вади серця, серцево-судинна недостатність змішаного типу) - 50,2% (рис. 3). Дещо рідше спостерігали цироз, що розвивався внаслідок поєднання АСГ та НАСГ (40,5%). Варіанти поєднання вірусного гепатиту із АСГ та НАСГ трапля-

лися рідко. Аналіз цих комбінацій змушує також дещо інакше дивитися на етіологічну структуру всіх випадків цирозу, оскільки у такому разі частота НАСГ серед усіх хворих сягає третини - 35,2%, а АСГ двох третин - 61,9%. Натомість частка ПП знижується до 8,9%.

Аналіз статевого поділу у різних патогенетичних групах показав, що чоловіки становлять значущу більшість серед усіх груп, за винятком ВГ (вірогідно у жінок можуть відігравати роль косметичні та гінекологічні процедури). Найстаршими були померлі із НАСГ (середній вік $65,28 \pm 11,71$), наймолодшими - із ВГ (середній

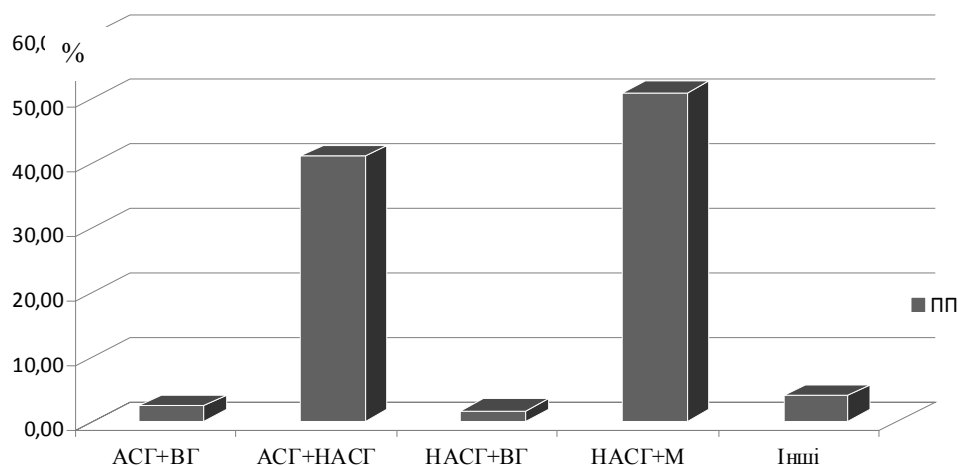


Рис. 3

Співвідношення частоти цирозів печінки, зумовлених різними варіантами поєднаної патології (ПП): алкогольним стеатогепатитом у поєднанні із вірусним гепатитом (АСГ+ВГ); алкогольним стеатогепатитом у поєднанні із неалкогольним стеатогепатитом (АСГ+НАСГ); неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні із вірусним гепатитом (НАСГ+ВГ); неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні із мускатним склерозом (НАСГ+М)

вік 46,8±15,88). Значущих відмінностей при порівнянні цього показника у досліджуваних групах не було виявлено.

Висновок

Аналіз автопсій, проведених за 10 років у ЛОПАБ дозволив виявити, що цироз печінки траплявся у 13,4%, при тому ця частка майже не змінювалася протягом досліджуваного періоду. Найчастішим етіологічним чинником цирозу печінки є зловживання алкоголем (41,5-62,9%, середнє - 53,03%). Цироз, зумовлений неалкогольним стеатогепатитом, трапляється рідше 7,1-22% (середнє - 13,9%), але, враховуючи його домінування у випадках поєднаної патології, найчастіше у комбінації із "мускатним склерозом" й алкогольним стеатогепатитом, частка цього захворювання сягає 1/3 усіх випадків цирозу печінки. Спостерігається тенденція до зростання частки цирозів, зумовлених вірусним гепатитом С та його поєднання із вірусним гепатитом В.

Література

- Schuppan D, Afdhal H: Liver cirrhosis. *Lancet* 2008, 371, 838-851.
- Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Kozyreva T.E. Modern possibilities of hepatic encephalopathy correction in patients with liver cirrhosis. *Suchasna gastroenterologia* 2010; 4: 71-76. Ukrainian: (Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Козырева Т.Е. Современные возможности коррекции печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени. *Сучасна гастроентерологія* 2010; 4: 71-76).
- Lavanchy D: The global burden of hepatitis C. *Liver International* 2009, 29, 74-81.
- Williams R: Global challenges in liver disease. *Hepatology* 2006, 44, 521-526.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J: The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008, 48, 148-162.
- Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B et al.: HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009, 34, 214-238.
- Hural A.L., Marievskiy V.F., Sergeeva T.A. et al. Hepatitis C in Ukraine: epidemiologic aspects of the problem. *Suchasni infektsii* 2008; 1: 53-63. Russian: (Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и соавт. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы. *Сучасні інфекції* 2008; 1: 53-63.
- Hural A.L., Marievskiy V.F., Sergeeva T.A. et al. Characteristic and tendency of hepatitis C epidemic process in Ukraine. *Prophylactichna medicina* 2011; 1: 9-17. Russian: (Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и соавт. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине. *Профілактична медицина* 2011; 1: 9-17).
- Pavlov A.I., Plyusnin S.V., Chasanov A.I. et al. Etiologic factors of liver cirrhosis with lethal outcomes. *Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, hepatologii, coloproctologii* 2005; 2: 68-72. Russian: (Павлов А.И., Плюснин С.В., Хазанов А.И. и соавт. Этиологические факторы циррозов печени с летальными исходами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2005; 2: 68-72).
- Chasanov A.I. Results of protracted studying (1946-2005) of liver cirrhosis etiology in hospital patients. *Rossiyskiy jurnal gastroenterologii, hepatologii, coloproctologii* 2006; 2: 11-17. Russian: (Хазанов А.И. Итоги длительного изучения (1946-2005) этиологии циррозов печени у стационарных больных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2006; 2: 11-17).
- Filipov Yu.O., Skyrda I.Yu., Petrechuk L.M. The rate of the main diseases of the digestive tract in Ukraine: analytic review of the Ukrainian MOZ Statistical centrum official data. *Gastroenterologiya* 2007; 38: 3-15. Ukrainian: (Філіпов Ю.О., Скирда І.Ю., Петречук Л.М. Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України// *Гастроентерологія* 2007; 38: 3-15).