

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НСУ-АССОЦИИРОВАННОГО ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО СТАДИИ

Безродная А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Ключевые слова: НСУ-инфекция, цирроз печени, стадии тяжести по Чайлд-Пью, клинические симптомы, динамика лабораторных показателей

Актуальность. По данным ВОЗ в мире около 170 миллионов человек болеет хроническим гепатитом С, ежегодно регистрируется приблизительно 3-4 млн. новых случаев инфицирования. Цирроз печени (ЦП) у больных с этой патологией развивается в 20-30% случаев, а печеночная энцефалопатия осложняет течение болезни у 70-80% пациентов. Статистические данные, безусловно, подтверждают тот факт, что ЦП на сегодняшний день занимает ведущее место среди причин смертности от болезней органов пищеварения. При этом от ЦП, ассоциированного с гепатитом С, каждый год умирает 350 000 больных. [1]

Принимая во внимание ежегодное количество новоинфицированных, частый переход болезни в хроническую форму, которая характеризуется длительным, клинически малозаметным течением (результаты многочисленных исследований указывают, что формирование ЦП происходит в среднем в течение 20 лет с момента инфицирования, гепатоцеллюлярной карциномы - в течение 30 лет), проблема вирусного гепатита С становится приоритетной задачей здравоохранения и определяет актуальность поисков оптимальных подходов в вопросах диагностики и лечения.[2,3] Отличительными чертами НСУ-инфекции на современном этапе остаются широкая распространенность, отсутствие возможности специфической профилактики и высокий риск формирования инвалидизирующих осложнений. Относительно легкое течение на начальных этапах часто остается вне поля зрения врачей, в то время как большая часть больных впервые попадает в лечебные учреждения уже с выраженными изменениями со стороны печени: значительной степенью фиброза или даже на стадии декомпенсированного цирроза.

ЦП, особенно на поздних стадиях, представляет значительную проблему относительно возможности проведения специфической противовирусной терапии, достижения стойкого вирусологического ответа и возможности обратного развития фибротических изменений. Как следствие, у больных этой категории нередко терапия ограничивается лишь средствами патогенетического действия, что призвано увеличить длительность и, по возможности, улучшить качество жизни пациента в ожидании трансплантации печени или появления нового класса этиотроп-

ных препаратов. С учетом оценки тяжести состояния, согласно критериям классификации СшЫ-Тш"сойе-Ри§п, средняя продолжительность жизни при сумме баллов менее 5 (класс А) составляет 6,4 года, тогда как при сумме 12 и более (класс С) - около 2 месяцев. [4]

Прогноз заболевания во многом определяется стадией процесса, поэтому от правильной оценки клинических и лабораторных показателей зависит, насколько рано диагностирован цирроз печени, что в свою очередь определит возможности тактики ведения больного.

Цель исследования: на основании изучения частоты возникновения отдельных клинических симптомов и синдромов, а также особенностей изменения лабораторных показателей оценить особенности течения НСУ-ассоциированного ЦП в зависимости от его стадии.

Материалы и методы исследования: в исследование были включены 67 (54% мужчины, 46% женщины) пациентов с подтвержденным диагнозом хронического гепатита С с исходом в цирроз печени, которые проходили стационарное лечение в гепатологическом центре клинической больницы №15 г. Киева. Диагноз НСУ-инфекции устанавливался на основании результатов маркерной диагностики: выявление специфических антител в реакции иммуноферментного анализа класса § в к вирусу гепатита С, качественного и количественного определения вирусной РНК методом ПЦР, при возможности - назначения генотипирование.

Всем больным назначался комплекс общих лабораторных обследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови с определением уровня цитолитических ферментов (АлАТ, АсАТ), билирубина и его фракций, ферментов, указывающих на холестатический компонент и токсическое поражение печени (ГГТП, ЩФ), а также почечных тестов. Изменение белково-синтетической функции оценивалось на основании динамики показателей общего белка и его фракций, а также по результатам коагулограммы, а именно уровня протромбинового индекса.

Для диагностики компенсированного ЦП использовалось ультразвуковое исследование в режиме ЗБ+РБ визуализации (позволяет диагностировать изменения васкуляризации в паренхиме печени, нарушение показателей периферического кровотока, что достоверно указывает

на формирование ЦП), и пункционной биопсии печени (у 4 больных). [5] Тяжесть течения заболевания определялась на основании критериев классификации Child-Turcotte-Pugh.

Анализ статистических данных производился с помощью пакета программ Statistica версии 6.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение. Все больные были разделены на три группы соответственно стадии процесса: первая группа включала 23 пациента (класс А), вторая группа - 34 пациента (класс В) и третья группа - 10 пациентов (класс С). Средний возраст больных составил $45,8 \pm 1,8$ года. Ориентировочная средняя продолжительность заболевания, которая определялась по данным эпидемиологического анамнеза (указание на возможные факторы риска инфицирования в прошлом, дата первичного выявления положительных маркеров HCV-инфекции и признаков ЦП по результатам лабораторно-инструментальной диагностики), составила $12 \pm 1,3$ года. Обращает на себя внимание тот факт, что у 25 пациентов (39%) HCV-инфекция была впервые выявлена уже на стадии сформировавшегося цирроза печени: из них у 21 (84%) пациента на стадии декомпенсированного ЦП (см. диаграмму 1). В исследование не включались пациенты с микст-гепатитами, сопутствующим токсическим поражением печени, коинфекцией ВИЧ.

В ходе исследования была проанализирована частота возникновения основных симптомов и синдромов, характерных для течения ЦП (см. таблица 1). Наличие астено-вегетативного синдрома оценивалось по выявлению у пациентов жалоб на слабость, повышенную утомляемость, снижение трудоспособности; диспептического

синдрома - по наличию снижения/отсутствия аппетита, тошноты, сухости во рту, тяжести в правом подреберье, дискомфорта в эпигастральной области; геморрагического синдрома - по наличию кровоточивости десен, носовых кровотечений, кровотечения их варикозно-расширенных вен пищевода. Из "печеночных знаков" преимущественно при объективном обследовании отмечались пальмарная эритема, телеангиэктазии, расширение вен передней брюшной стенки. При сравнении полученных результатов оказалось, что астено-вегетативный, диспептический, отечно-асцитический и геморрагический синдромы у больных с HCV-ассоциированным циррозом значительно чаще встречаются во второй группе пациентов по сравнению с первой, и в третьей группе по сравнению со второй. Тожественная тенденция наблюдалась по отношению к частоте выявления "печеночных знаков" и кожного зуда. Периодическое повышение температуры до субфебрильных единиц чаще выявлялось у пациентов 3 группы (40%) по сравнению с 2-ой (12%), тогда как существенной разницы между первой и второй группами выявлено не было.

Анализ показателей гемограммы (см. таблицу 2) показал, что снижение уровня эритроцитов (для женщин $<3,5 \times 10^{12}/л$, для мужчин $<3,9 \times 10^{12}/л$) наблюдалось во всех группах больных, при чем по мере прогрессирования процесса частота выявления эритроцитопении значительно возрастала. Если в 1 группе показатель составил 17%, то во второй группе уже - 32%, достигая 50% для группы 3. Лейкоцитопения, как проявление гиперспленизма, также встречалась у пациентов всех групп, однако чаще во второй группе по сравнению с первой (32% против 21%). Анализ же частоты снижения уровня лейкоцитов между

Диаграмма 1

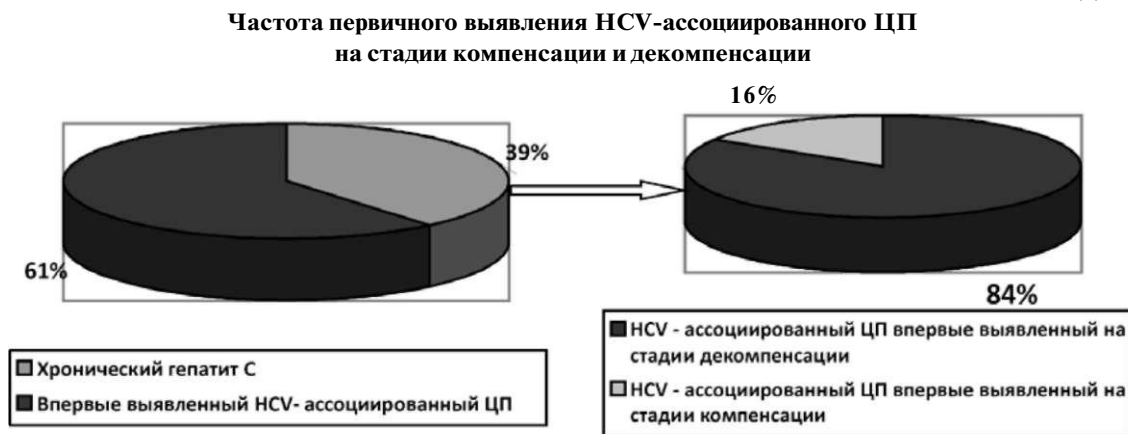


Таблица 1

Частота выявления отдельных симптомов и синдромов у больных с HCV-ассоциированным ЦП

Выявляемые симптомы/синдромы	1 группа (n=23)	2 группа (n=34)	3 группа (n=10)
«Печеночные знаки»	7 (30%)	24 (70,6%)	10(100%)
Астено-вегетативный синдром	15 (65%)	29 (85,3%)	10(100%)
Диспептический синдром	8 (35%)	20 (58%)	7 (70%)
Геморрагический синдром	2 (9%)	7 (21%)	5 (50%)
Кожный зуд	-	6 (18%)	4 (40%)
Отечно-асцитический синдром	5 (21%)	16 (47%)	10(100%)
Субфебрилитет	4 (17,4%)	4 (12%)	4 (40%)

Таблица 2

Изменения показателей общего анализа крови в группах больных с НСУ-ассоциированным ЦП

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=34)	3 группа (n=10)
Эритроцитопения	4 (17%)	13 (38%)	5 (50%)
Лейкоцитопения	5 (21%)	11 (32%)	3 (30%)
Тромбоцитопения	8 (34%)	18 (52%)	7 (70%)
Повышение СОЭ	13 (56%)	23 (67%)	8 (80%)

больными 2 и 3 групп не выявил существенных отличий, показатели оказались практически равными (32% и 30% соответственно).

Тромбоцитопения существенно чаще встречалась у пациентов 3 группы (80%) в сравнении со 2 (52%) и 1 (34%) группами. Из показателей общего анализа крови также оценивалось повышение СОЭ, причинами которого с одной стороны могло выступать развитие панцитопении, с другой - наличие диспротеинемии за счет снижения уровня альбумина и возрастания фракции глобулинов. При сравнении трех групп выявлено, что отмечается тенденция к повышению СОЭ при увеличении класса ЦП. Так, в первой группе данный признак определялся у 56% пациентов, во второй группе - у 67%, в третьей группе - у 80% обследованных.

При оценке показателей биохимии крови в группах больных (см. таблицу 3) установлено, что выраженность

со второй группой ($91,5 \pm 14,6$ мкмоль/л), а во второй группе значительно преобладали над показателями первой ($31,9 \pm 7,3$ мкмоль/л). По данным исследования непоказательным для разграничения класса ЦП оказался уровень общего белка, который практически не отличался в группах пациентов. Более достоверная разница была выявлена при сравнении уровней альбумина, который закономерно снижался при прогрессировании стадии процесса: для первой группы он составил $38,4 \pm 1,2$ г/л; для второй и третьей - $33,6 \pm 1,3$ г/л и $28,1 \pm 1,7$ г/л соответственно. Такая же тенденция наблюдалась и для показателей ПТИ, которые достоверно снижались у пациентов 3 группы ($62,1 \pm 2,7$ %) в сравнении со 2 и 1 группами ($69,9 \pm 2,3$ % и $77 \pm 2,4$ %).

Выводы.

1. Среди больных с НСУ-ассоциированным циррозом печени преобладали мужчины (54%), средняя ориентировочная продолжительность заболевания составила $12 \pm 1,3$ года. Однако у 39% пациентов заболевание впервые выявлено уже на стадии сформировавшегося ЦП.

2. Значительно чаще выявляются основные клинические синдромы и симптомы ЦП (астено-вегетативный, диспептический, геморрагический, отечно-асцитический, "печеночные знаки" и кожный зуд) при увеличении класса ЦП по классификации СшЫ-Тигсопе-РиѠП. Периодическое повышение температуры до субфебрильных единиц чаще отмечалось у больных с ЦП класс С по сравнению с группой пациентов с ЦП класс В.

Таблица 3

Динамика показателей биохимического анализа крови в зависимости от стадии ЦП, ассоциированного с вирусом гепатита С

Показатель	1 группа (n=23)	2 группа (n=34)	3 группа (n=10)	Достоверность
АлАТ, ЕД/л (М-до 41 ЕД/л)	$136,8 \pm 37$	$174,5 \pm 45,2$	$131,3 \pm 16,7$	$p > 0,05$
АсАТ, ЕД/л (М-до 38 ЕД/л)	$118,8 \pm 24,3$	$161,8 \pm 28,5$	$148,3 \pm 50,7$	$p > 0,05$
Коэффициент де Ритиса (Ы- 0,9-1,7)	$1,1 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,1$	$p > 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л (М-до 17 мкмоль/л)	$31,9 \pm 7,3$	$91,5 \pm 14,6$	$115,1 \pm 18,3$	$p < 0,05$
Общий белок, г/л (N-66-87 г/л)	$75,6 \pm 2,2$	$71,9 \pm 2,9$	$75,6 \pm 2,9$	$p > 0,05$
Альбумин, г/л (N-35-52 г/л)	$38,4 \pm 1,2$	$33,6 \pm 1,3$	$28,1 \pm 1,7$	$p < 0,05$
ПТИ, % ^ - 85 - 110 %)	$77 \pm 2,4$	$69,9 \pm 2,3$	$62,1 \pm 2,7$	$p < 0,05$

цитолитического синдрома, который оценивался по изменению уровня АлАТ и АсАТ, возрастала во 2 группе ($174,5 \pm 45,2$ ЕД/л и $161,8 \pm 28,5$ ЕД/л соответственно) по сравнению с 1 ($136,8 \pm 37$ ЕД/л и $118,8 \pm 24,3$ ЕД/л соответственно), однако значительно уменьшалась при сравнении 3 группы со 2 ($131,3 \pm 16,7$ ЕД/л и $148,3 \pm 50,7$ ЕД/л соответственно). Тем не менее, выявленная разница по средним величинам аминотрансфераз при дальнейшем анализе оказалась статистически незначимой ($p > 0,05$). Анализ изменения коэффициента де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) в зависимости от стадии ЦП, который может использоваться как неинвазивный маркер формирования фиброза, также не показал достоверной разницы между исследуемыми группами.

Показатели общего билирубина оказались выше у пациентов 3-й группы ($115,1 \pm 18,3$ мкмоль/л) в сравнении

3. Снижение уровня эритроцитов и тромбоцитов ниже нормы, повышение СОЭ может свидетельствовать о тяжести ЦП при НCV - ассоциированной его этиологии, в отличие от количества лейкоцитов.

4. Выявленность цитолитического синдрома, показатели общего белка у включенных в исследование больных не коррелировала с тяжестью течения заболевания. Достоверное снижение уровня альбумина и протромбинового индекса, а также возрастание показателей пигментного обмена наблюдалась при увеличении класса ЦП.

Рецензент: д.мед.н., доцент Голубовська О.А.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet N. 164. Revised July, 2012 [электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>

2. S Zaltron, A Spinetti, L Biasi, C Baiguera. F Castelli. *Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance* // *BMC Infect Dis.* - 2012. - 12 (Suppl 2). - p. 2.

3. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, et al. *Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan* // *Gastroenterology.* - 2004. - 127(Suppl 1). - p. 17-26.

4. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина. — 2-е изд. — М.: Изд. дом "М-Вести", 2005. — 536 с.

5. Голубовская О.А. *Изменение васкуляризации паренхимы печени у больных вирусным гепатитом С, по данным ультразвукового исследования* // *Сучасна гастроентерологія.* — 2008 р. — №5 (43). — с. 54-56.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ НСУ-АСОЦІЙОВАННОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЙОГО СТАДІЇ

Безродна О.В.

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. В статті наведені результати вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу ІОУ-асоційованого цирозу печінки в залежності від його стадії. За результатами аналізу отриманих даних встановлено, що у 39% хворих захворювання вперше виявлялось на стадії сформованого ЦП; зі зростанням класу ЦП частіше виявляються основні клінічні симптоми та синдроми; зниження рівня тромбоцитів та еритроцитів нижче норми, підвищення ШОЕ може свідчити про ступінь тяжкості ІОУ-асоційованого ЦП, на відміну від кількості лейкоцитів. Також виявлено, що вираженість цитолітичного синдрому та рівень загального білку не корелює з тяжкістю захворювання, а достовірне зниження альбуміну та ПТІ, зростання показників пігментного обміну характерне для збільшення класу ЦП.

Ключові слова: НСУ-інфекція, цироз печінки, стадії тяжкості за Чайлд-П'ю, клінічні симптоми, динаміка лабораторних показників.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE COURSE OF HCV-ASSOCIATED LIVER CIRRHOSIS DEPENDING ON IT'S STAGE

Bezrodna O.V.

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

Summary. The article presents the results of a study of clinical and laboratory features of the course of HCV-related liver cirrhosis (LC) depending on its stage. The analysis of the data revealed that in 39% of patients the disease firstly manifested on the stage of advanced cirrhosis; with the growth of LC class the main clinical symptoms and syndromes are being revealed more frequently; reduction of platelet and red blood cells count below normal, increased ESR may indicate the severity of HCV-related LC unlike the number of leukocytes. It was also found that the expression of cytolytic syndrome and the level of serum total protein do not correlate with the severity of the disease, while significant decrease in albumin and PTI, increased levels of bilirubin are characteristic for the increase of the LC class.

Keywords: HCV infection, liver cirrhosis, stages of liver cirrhosis according to Child-Pugh classification, clinical symptoms, dynamics of laboratory parameters.