

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

PECULIARITIES OF COURSE OF CHRONIC VIRUS LIVER DISEASES

**N. Allahyarova
P. Katchieva**

Summary. High rates of incidence of viral hepatitis B (HBV) and C (HCV), the formation of chronic forms of the disease with outcomes in cirrhosis and liver cancer — determines the increased attention of medical science. Hemostasis disorders that occur with chronic liver pathology, in particular thrombocytopenia, are a particularly important problem.

Keywords: Viral hepatitis, liver cirrhosis, thrombocytopenia, antiviral therapy.

Аллахьярова Нуржахан Алибалаевна

Ординатор, ФГБОУ ВО Северо-Кавказская
Государственная Гуманитарно-Технологическая
Академия Медицинский Институт (Карачаево-Черкесская
Республика г. Черкесск)
nura0005@mail.ru

Катчиева Палина Халитовна

Аспирант, ФГБОУ ВО Северо-Кавказская
Государственная Гуманитарно-Технологическая
Академия Медицинский Институт (Карачаево-Черкесская
Республика г. Черкесск)
polya.ya.91@mail.ru

Аннотация. Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС), формирование хронических форм болезни с исходами в цирроз и рак печени — определяет повышенное внимание медицинской науки. Расстройства гемостаза, возникающие при хронической патологии печени, в частности тромбоцитопения является особенно важной проблемой.

Ключевые слова: Вирусные гепатиты, цирроз печени, тромбоцитопения, противовирусная терапия.

В начале нового столетия вирусные гепатиты (ВГ) продолжают оставаться важнейшей медико-социальной проблемой, как в нашей стране, так и во всем мире[1]. Высокие показатели заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС), поражение наиболее трудоспособного населения, формирование хронических форм болезни с исходами в цирроз и рак печени — всё это определяет повышенное внимание широкой общественности к данной актуальной проблеме[2]. Так Вирусом гепатита С (ВГС) в мире инфицировано около 180 млн. населения земного шара[3]. Хронические заболевания печени (ХЗП) относятся к долгосрочному патологический процесс непрерывного разрушения паренхимы печени и ее постепенного замещения фиброзной тканью, что в итоге приводит к циррозу печени, связанные с летальным исходом[4]. Патология печени нередко сопровождается нарушениями синтеза и клиренса факторов свертывания крови, с последующим развитием гиперфибринолиза и повышением внутрисосудистого свертывания, дефектом тромбоцитов[5]. Синдром тромбоцитопении является особенно важным с клинической точки зрения у пациентов с циррозом печени (ЦП) в исходе хронического гепатита С (ХГС) как потенциальных кандидатов для противовирусного лечения[6]. Считается, что тромбоцитопения, может быть обусловлена снижением производства гормона тромбопоэтина в поврежденной печени и/или повышенное разрушение тромбоцитов пу-

тем фагоцитоза в селезенке, а также сопутствующие нарушения функций кроветворения в костном мозге из-за злоупотребления алкоголем или вирусной инфекции[7]. Хотя в настоящее время, можно избежать этой проблемы с использованием исключительно Противовирусными препаратами прямого действия в качестве основного метода лечения[8]. Тромбоциты улучшают фиброз печени и ускоряют регенерацию печени[4]. Регенерирующий эффект тромбоцитов в печени включает прямое воздействие на гепатоциты, совместно с синусоидальными эндотелиальными клетками печени и клетками Купфера. Исходя из этих наблюдений, исследователями были предприняты попытки переливания тромбоцитов с целью улучшения функций печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени и циррозом печени[9]. Трансфузия тромбомассы длительное время расценивалась как «золотой стандарт» для коррекции тромбоцитопении (ТП), особенно в неотложных случаях, являясь наиболее быстрым способом увеличить содержание тромбоцитов (на 10000–20000 кл./мкл за одно переливание) и эффективно снизить риск развития кровотечения[6]. Однако, трансплантация тромбоцитов часто не покрывает их потери [9], возникают сложности с подбором доноров, обеспечением тромбоцитами, которые, несмотря на продление периода консервации, необходимо использовать в течении 4-х дней, развиваются побочные эффекты после трансплантации[10].

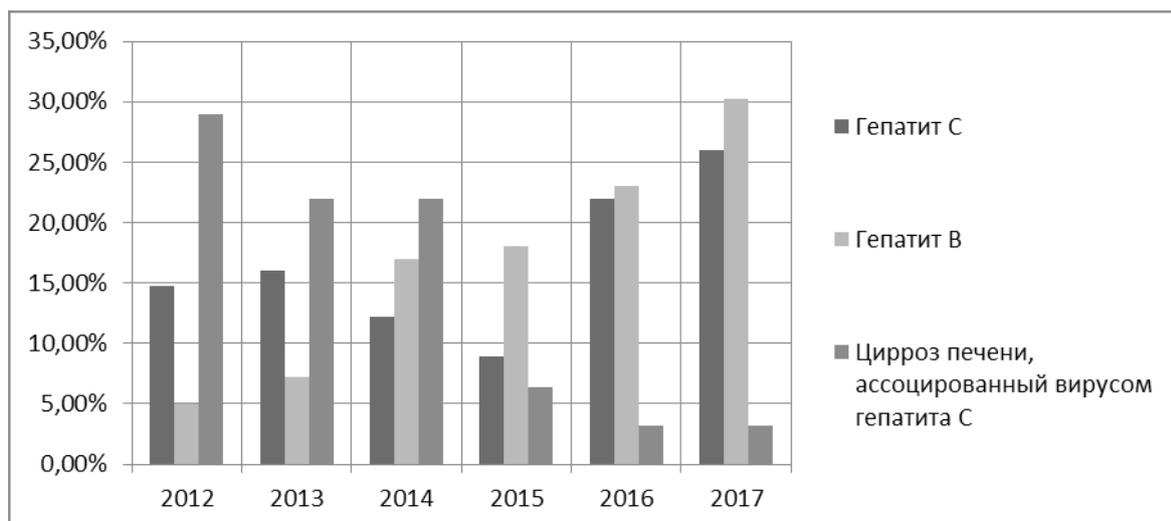


Рис. 1. Количество больных с гепатитом В и С и цирроз ассоциированным гепатитом С на диспансерный учет за 5 лет.

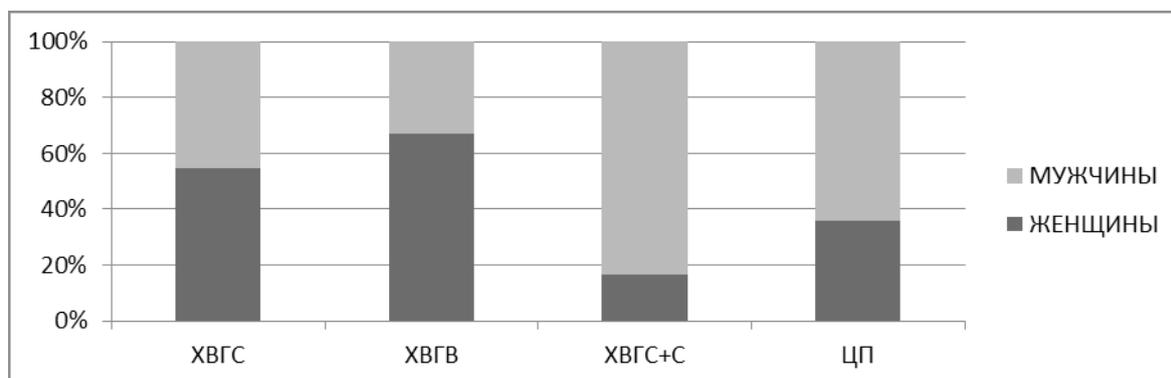


Рис. 2. Соотношение мужчин и женщин с установленными диагнозами ХВГС; ХВГВ; ХВГС+В; Цирроз печени (ЦП).

Цель исследования

Провести обсервационное одномоментное проспективное исследование 50 больных с установленным диагнозом хронический вирусный гепатит С и 50 с циррозом печени на фоне ХВГС, а также смешанной этиологии (экзогенно-токсический) + вирусный гепатит С, с оценкой конечной твердой точки — развитием такого осложнения как тромбоцитопения.

Материалы и методы

Была проанализирована эпидемиологическая ситуация по диспансерным больным с установленным диагнозом гепатит В и С, цирроз печени ассоциированный вирусом гепатита С за период с 2012 г. по октябрь 2017 г., в том числе по гендерному признаку. У всех исследуемых вирусный генез поражений печени был подтвержден лабораторным методом, в частности выявлением РНК

вируса методом полимеразной цепной реакции и обнаружением суммарного ан-тиНСV-IgG.

Задачи исследования. 1) Определить соотношение мужчин и женщин с установленными диагнозами Хронический вирусный гепатит С(ХВГС); Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ); Хронический вирусный гепатит С + В (ХВГС+В); Цирроз печени (ЦП) среди больных взятых на диспансерный учет с 2012 г. по 2017 г. 2) Определить вирусную нагрузку, биохимическую активность при циррозе печени, оценить степень тяжести больных ЦП на фоне ХВГС по классификации Чайлд-Пью. 3) Определить количество случаев тромбоцитопении у больных вирусным гепатитом С и исследуемых с диагнозом цирроза печени ассоциированным с гепатитом С. 4) Установить промежуток времени от установления диагноза ХВГС до выявления в анализе крови тромбоцитопении. 5) Выявить основные жалобы больных с диагнозом цирроз печени на фоне ХВГС с тромбоцитопенией. 6) Прове-

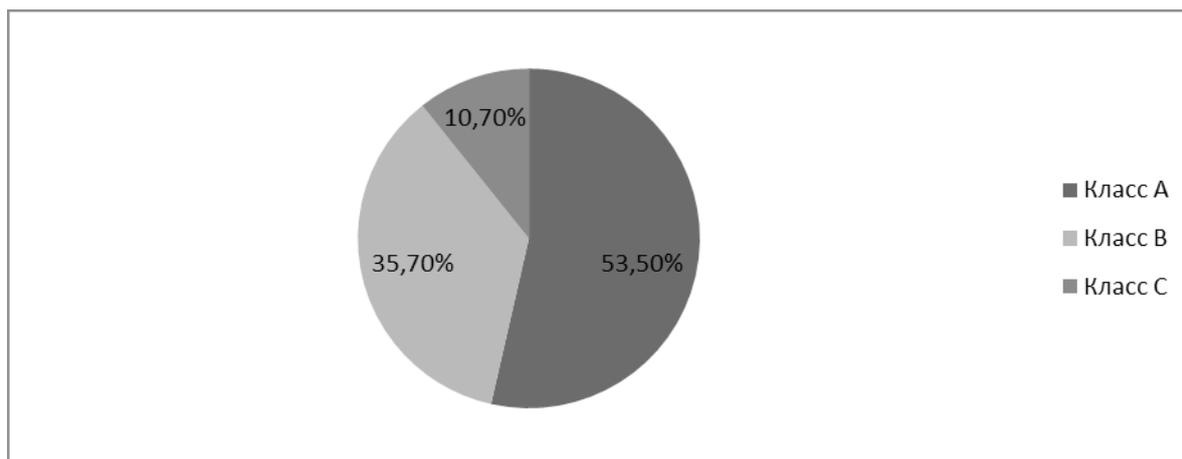


Рис. 4. Оценка тяжести больных по Чайлд-Пью

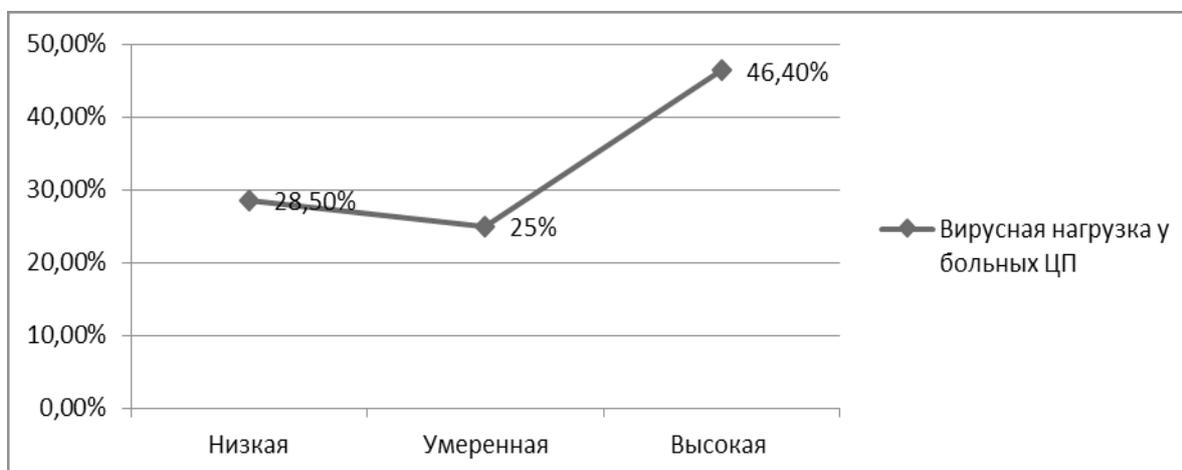


Рис. 5. Вирусная нагрузка у больных ЦП

сти сравнительную характеристику продолжительности жизни больных с установленным диагнозом ЦП смешанного генеза (экзогенно-токсический), в результате ХВГС и пациентов с диагнозом цирроз печени на фоне ХВГС осложненного тромбоцитопенией.

Результаты

Количество взятых на диспансерный учет пациентов с установленными диагнозами хронический вирусный гепатит С и В возрастает к 2017 году, ХВГС в 2017 году составляет 26% из общего числа больных с гепатитом С, ХВГВ-30,2%. Однако, количество больных с ЦП ассоциированный вирусом гепатита С снижается, в 2012 году составляет 29%, в 2017—3,2% (Рис. 1).

Вирусный гепатит С превалирует в женской популяции, составляя 55%, мужчины поражены в 45% случаев. 67% заразившихся ХВГВ это женщины, 33% мужчины. ХВГС+В — встречается у 17% женщин и 83% мужчин;

мужчин с установленным диагнозом ЦП 64%, женщин соответственно 36% (Рис. 2.)

Генотип вируса гепатита С определяли путем проведения генотипирования РНК HCV методом ПЦР диагностики. У больных с ЦП наиболее часто встречается генотип 1b — 61%, смесь подтипов генотипа 1a/1b наблюдается у 3–18%, и генотип 3a/3b у 11% (Рис. 3).

При оценки тяжести больных с диагнозом ХВГС + ЦП по классификации Чайлд Пью, класс А составил 53,5%, класс В-36%, класс С- 11% (Рис. 4) Определив вирусную нагрузку (Рис. 5) у исследуемых больных с диагнозом ХВГС, осложненного циррозом печени, наблюдали высокую вирусную нагрузку в 46,4% случаев, в 28,5% это низкая нагрузка вирусом гепатита С и 25% умеренная. Но, несмотря на высокую вирусную нагрузку биохимическая активность вируса гепатита С в 43% оказалась минимальной, 36% высокая активность и 21% составила умеренная.

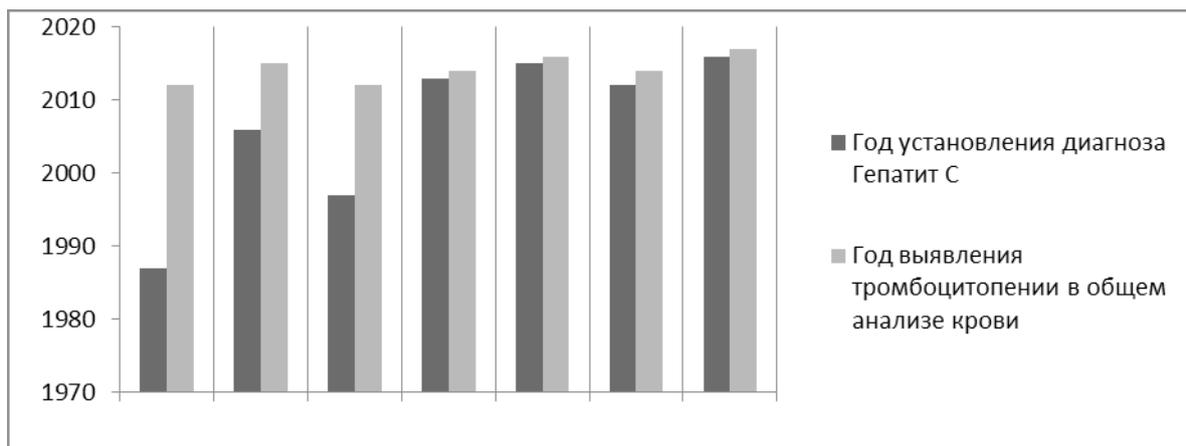


Рис. 6. Период от установления диагноза ХВГС до выявления в анализе крови тромбоцитопении (ТП)

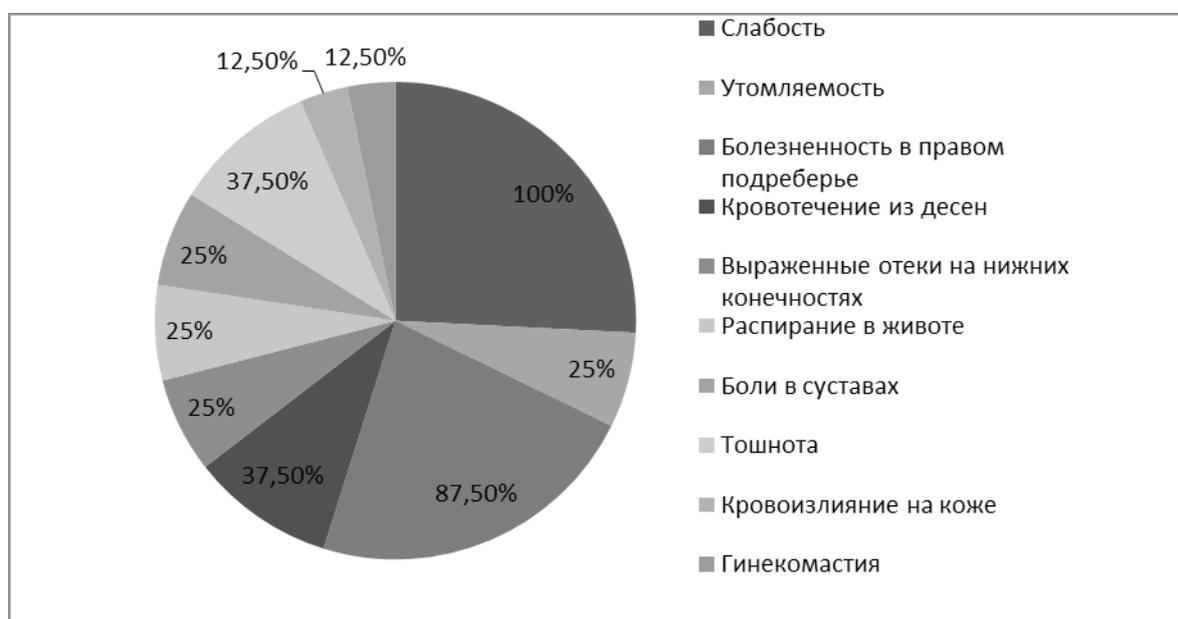


Рис. 7. Распределение жалоб больных с диагнозом ЦП на фоне ХВГС с тромбоцитопенией

Тромбоцитопения как осложнение у больных вирусным гепатитом С выявлена в 16% случаев, в тоже время у исследуемых с диагнозом цирроз печени ассоциированным гепатитом С составила 58%. Основными показателями анализа крови определяющие наличие тромбоцитопении у больных ЦП являются лимфоциты (LYM), в значениях 30–39,3%; гранулоциты (GRA) — 1,8–62,2%; индекс анизоцитоза эритроцитов (RDW) — 11,8–12,1%; количество тромбоцитов (PLT) — 65–110 *10⁹; тромбоцит (PCT) — 0,060–0,086%. В среднем временной промежуток от установления диагноза ХВГС до появления признаков тромбоцитопении составил 7,5 лет (Рис. 6).

При проведении ретроспективного анализа часто встречающихся клинических симптомов у больных

с установленным диагнозом ЦП на фоне ХВГС, осложненного ТП. Преобладают при этом выраженная слабость, болезненность в правом подреберье; 37,5% больных предъявляли жалобы на кровоточивость десен, тошноту; реже чувство распирания в животе, отеки на нижних конечностях, боли в суставах, гинекомастию и кожные кровоизлияния (Рис. 7).

Продолжительность жизни больных с ЦП (смешанного генеза)+ХВГС составила от 1 до 5 лет, в свою очередь исследуемые с циррозом печени на фоне ХВГС, у них этот период сильно варьирует от 2 до 11 лет (Табл. 1). Факторы извне, в данном случае употребление энергетических напитков, спиртосодержащую продукцию в больших количествах, как показатель сократили про-

Таблица 1. Сравнительная характеристика продолжительности жизни больных с установленным диагнозом ЦП смешанного генеза (экзогенно-токсический) развившийся в результате ХВГС и пациентов с диагнозом цирроз печени на фоне ХВГС осложненные тромбоцитопенией

	Установлен диагноз ЦП	Смерть	Продолжитель- ность жизни	Была проведена ПВТ препаратами интерферона	Терапия гепатопротекторами
ЦП смешанного гене- за (экзогеннотоксиче- ский)+ХВГС	2013 год	2015 год	2 года		+
	2012 год	2015 год	3 года		+
	2010 год	2015 год	5 лет		+
	2013 год	2014 год	1 год		+
	2014 год	2015 год	1 год	Противоп. по сост.	+
	2014 год	2016 год	2 года		+
	2011 год	2013 год	2 года		+
ЦП + ХВГС	2005 год	2012 год	7 лет		+
	2010 год	2016 год	6 лет		+
	2013 год	2016 год	3 года	Противоп.по сост.	+
	2011 год	2015 год	4 года	+	
	2010 год	2015 год	5 лет		+
	2008 год	2013 год	5 лет	Проведена (без ответа)	
	2004 год	2015 год	11 лет	+	
	2009 год	2016 год	7 лет		+

должительность их жизни как минимум в 2 раза. Практически всем проводилось лечение гепатопротекторами 80%; 13% была противопоказана противовирусная терапия (ПВТ) препаратами по состоянию здоровья; 6% - ПВТ препаратами интерферона в частности пегасис в дозировке 80 мкг + рибавирин 1000 мг была все же проведена, но без ответа. ПВТ безинтерфероновыми препаратами не проводилась, так как на тот период времени эти препараты не были в широком доступе.

Выводы

1) Печень играет ключевую роль в нормальном функционировании системы гемостаза. Поэтому печеночная недостаточность сопровождается многочисленными изменениями в этой системе [11]. Заболеваемость ХВГВ

и ХВГС продолжает расти, а количество больных с ЦП ассоциированный гепатитом С к 2017 году уверенно снижается. Возможно это связано с появлением безинтерфероновой противовирусной терапии, который обеспечивает практически в 99% элиминацию вируса, тем самым предотвращая развитие цирроза печени на фоне гепатита С. Изолированно вирусный гепатит С и В преобладают в женской популяции, а ХВГС+В чаще встречается у мужчин. Циррозу печени также более подвержены мужчины.

2) При оценка тяжести больных с диагнозом ХВГС + ЦП по классификации Чайлд Пью большинство больных аккумулируются в классе А, что свидетельствует о преимущественно доброкачественном течении заболевания, даже при наличии тромбоцитопении. Несмотря на высо-

кую вирусную нагрузку у большинства больных, биохимическая активность вируса гепатита у большей части оказалась минимальной.

3) Коагуляционные расстройства являются частым феноменом у пациентов с хронической печеночной патологией. Тромбоцитопения, как осложнение у больных вирусным гепатитом С выявлена в 16% случаев, в тоже время у исследуемых с диагнозом цирроз печени ассоциированным гепатитом С составила 58%.

4) В среднем временной промежуток от установления диагноза ХВГС до появления признаков тромбоцитопении составил 7,5 лет.

5) У больных с установленным диагнозом ЦП на фоне ХВГС, осложненного ТП, преобладают на слабость, болезненность в правом подреберье, кровоточивость десен, тошноту; реже чувство распирания в животе, отеки на нижних конечностях, боли в суставах, гинекомастию и кожные кровоизлияния.

6) Продолжительность жизни больных с ЦП (смешанного генеза)+ХВГС составила от 1 до 5 лет, в свою оче-

редь исследуемые с циррозом печени на фоне ХВГС, у них этот период варьирует от 2 до 11 лет.

Тромбоцитопения, возникающая на фоне проведенной противовирусной интерфероновой терапии, приводит к невозможности назначения этих препаратов по состоянию здоровья больных, тем самым уменьшается продолжительность жизни. Но по нашему мнению, возможно, исправить ситуацию, путем перехода к назначению препаратов прямого действия, так называемая безинтерфероновая терапия, которая не будет усугублять уже возникшую как осложнение тромбоцитопению, но и не коррелирует уже возникшую тромбоцитопению. Увеличение количества тромбоцитов при переливании тромбоцитомассы, как показывает практика, имеет лишь временный эффект. В 80% исследованных нами случаев проводилась терапия лишь гепатопротекторами, коррекция дефицита тромбоцитов не проводится. Лечение направлено только на элиминацию вируса и поддержание функций печени. Но коррекция тромбоцитопении является несомненно важной частью терапии, учитывая тот факт, что тромбоциты улучшают фиброз печени и ускоряют регенерацию печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.И. Косаговская, Е. В. Волчкова Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем // Журнал: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. С. 28–39
2. Фазылов Вильдан Хайруллаевич Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов // Казанский медицинский журнал: Выпуск 6 том 94. 2013. С. 785–792
3. Н. Н. Митрофанова, В.Л. Мельников, М. Г. Федорова, Н. В. Юрина, П. А. Бурко Анализ гистологической картины печени при парентеральных гепатитах и циррозах различного генеза // Журнал: Известия высших учебных заведений Поволжский регион. Выпуск № 1(13). 2010. С. 28–36
4. Tomohiro Kurokawa, Nobuhiro Ohkohchi Platelets in liver disease, cancer and regeneration // World Journal of Gastroenterology 2017. Vol. 23(18): P. 3228–3239.
5. L. Amitrano, M. A. Guardascione, V. Brancaccio, A. Balzano Coagulation disorders in liver disease Semin. Liver Dis. // 2002. Vol. 22 (1). — P. 83–96.
6. Бакулин И. Г., Шарбанов А. С., Моляренко Е. В., Яковлева Е. В. Тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С // Журнал: Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. С. 52–60
7. Kajihara M, Okazaki Y, Kato S, Ishii H, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Evaluation of platelet kinetics in patients with liver cirrhosis: similarity to idiopathic thrombocytopenic purpura // J: Gastroenterol Hepatol. 2007. Vol. 22. P. 112–118.
8. Sumit Dahal, Smrity Upadhyay, Rashmi Banjade, Prajwal Dhakal, Nabin Khanal, and Vijaya Raj Bhatt Mediterr Thrombocytopenia in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection // J: Hematol Infect Dis 2017. Vol.9(1)
9. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Weksler B, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease // J: Hepatol. 2008. Vol.48. P. 1000–1007.
10. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, Gettings KF, McLaughlin NJ, Silliman CC. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. Blood // 2006. Vol. 108 P. 2455–2462.
11. Ю.А.Морозов, Р.В. Медников, М. А. Чарная Нарушения системы гемостаза при патологии печени их диагностика // Журнал: Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. 2014.