

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*incidence of hepatitis C in donors during 5 years. High level of hepatitis C morbidity rate was established in donors.*

**Key words:** *viral hepatitis C, donors, screening of blood donations.*

Отримано 23.05.2014 р.

© Безродна О.В., 2014  
УДК 616-056.5-06:616.36-004

**О.В. Безродна**

# МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ПЕРЕБІГ HCV-АСОЦІЙОВАНОГО ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

*Перебіг HCV-асоційованого цирозу печінки (ЦП) може ускладнюватись багатьма факторами, серед яких все більшого значення надається присутності супутніх метаболічних розладів. У дослідженні показано, що супутні метаболічні розлади частіше відмічаються у хворих на HCV-асоційований ЦП з розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за 3-5 років спостереження вказують, що за умови їх наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв Чайлд-П'ю, а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування порівняно з пацієнтами, в яких метаболічні фактори не визначалися. В той же час встановлено, що при досягненні суб/декомпенсованого перебігу супутні метаболічні розлади перестають визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляють впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.*

**Ключові слова:** *HCV-інфекція, цироз печінки, стадії тяжкості за Чайлд-П'ю, метаболічні розлади.*

Широке розповсюдження гепатиту С (ГС) (більше 170 млн чоловік інфіковано, за даними ВООЗ), значний хроніогенний потенціал, відсутність можливості специфічно профілактики, ураження переважно людей молодого працездатного віку обумовлюють не тільки медичну, але й соціальну актуальність проблеми [1, 2]. Якщо звернути увагу на історію вивчення захворювання, то стає очевидним, що лише у частини пацієнтів, хронічно інфікованих вірусом ГС, захворювання зрештою досягне розвитку цирозу печінки (ЦП) і, відповідно, термінально стадії. Згідно даних

літератури, ЦП ускладнює перебіг захворювання у 20-30 % хворих з цією патологією і розвивається протягом декількох років або декількох десятиків років від часу первинного інфікування. Визначальним є те, що частота та швидкість прогресування може значно варіювати в окремо взятих групах [3].

Прогресування фіброзу печінки можна розглядати як основний провідний фактор, що обумовлює прогноз захворювання при хронічному ГС. В основі процесу, згідно різних досліджень, можуть лежати як фактори зовнішнього середовища, так і чинники з боку макроорганізму. Серед найбільш доведених слід виділити такі: вік пацієнта на момент інфікування, чоловіча стать, зловживання алкоголю, ко-інфекція ВІЛ/хронічний гепатит В, наявність супутньо імуносупресії, метаболічного синдрому та/або цукрового діабету другого типу [3-6]. Частка цих факторів, навіть за умови їх комбінації, в середньому обумовлює близько 30 % прогностично цінності [7].

Метаболічний синдром (МС) як комплекс різноманітних метаболічних порушень, що обумовлюють розвиток атеросклерозу та кардіоваскулярних захворювань, може також ставати причиною ураження печінки. Особлива увага приділяється центральному компоненту МС – інсулінорезистентності (ІР). Епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, особливо осіб, інфікованих вірусом ГС, відмічається більш висока поширеність порушення толерантності до глюкози, ніж серед населення в цілому [8]. ІР виступає важливим прогностичним фактором клінічного перебігу HCV-інфекції, що визначається його впливом на

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

стійкість до специфічно протівірусно терапі, прогресування фіброзу печінки, розвиток гепатоцелюлярно карциноми та низьку якість життя [9-11]. Особливо важливим стає виявлення цих факторів у хворих на хронічний ГС з виходом в ЦП, оскільки прогресування захворювання у цієї категорії пацієнтів є найнебезпечнішим.

Мета дослідження: на підставі вивчення впливу наявності чи відсутності метаболічних розладів у хворих на HCV-асоційований ЦП виявити закономірності перебігу та прогресування захворювання.

### Матеріали і методи

У дослідження було включено 104 пацієнти з підтвердженим діагнозом хронічного ГС з виходом в ЦП, які знаходились на стаціонарному лікуванні, в подальшому – на амбулаторному спостереженні в гепатологічному центрі КЛ № 15 м. Києва. Діагноз був встановлений на підставі результатів маркерно діагностики: виявлення специфічних антитіл класу IgG методом імуноферментного аналізу, якісного і кількісного визначення вірусно РНК методом ПЛР, при можливості визначали генотип вірусу.

Серед усіх хворих, що знаходились під спостереженням, у 38 пацієнтів захворювання перебувало на стадії компенсованого цирозу печінки (клас А за Чайлд-П'ю), у 66 – на стадії суб-/декомпенсованого ЦП (клас В-С за Чайлд-П'ю). Орієнтовна тривалість захворювання, яка визначалась на підставі даних епідеміологічного анамнезу (можливі фактори ризику інфікування в минулому, дата первинного виявлення позитивних маркерів HCV-інфекції та ознак ЦП за результатами лабораторно-інструментально діагностики), склала  $(12,0 \pm 1,3)$  роки. 1 генотип вірусу превалював і був визначений у 76 (73,1%) хворих. Усіх пацієнтів було включено в дослідження за випадковою ознакою та при зіставленні за віком і статтю.

З метою діагностики компенсованого ЦП використовувались як інвазивні методи – пункційна біопсія печінки (13 хворих), так і неінвазивні – фібротест та УЗД у режимі 3D+PD візуалізації, що дозволяє оцінити зміни васкуляризації в паренхімі печінки та порушення показників периферичного кровотоку [12, 13]. Стадія ЦП визначалася у відповідності до критеріїв в класифікації Child-Pugh: врахування показників загального білірубіну, протромбінового індексу, рівня альбуміну, наявності асцити та ознак печінково енцефалопатії.

Наявність у хворих метаболічного синдрому встановлювали згідно з критеріями IDF (2005): абдомінальне ожиріння (окружність талі більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок – у європео дно раси); рівень

гіперглікемі натще в поєднанні як мінімум 2 з наступних 4 факторів:

– підвищення рівня тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії;

– зниження рівня ЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування;

– підвищення артеріального тиску: систолічного артеріального тиску понад 130 мм рт.ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт.ст.

Комплекс обстеження всіх без винятку хворих включав визначення показників білково-синтетичної функції (рівень загального білка з визначенням окремих фракцій), показників зсідальної системи крові (в першу чергу, протромбінового індексу), ліпідного профілю та рівня глікемії натще. Оцінка печінково енцефалопатії за відсутності явних клінічних ознак проводилась за даними психометричного тестування.

Аналіз статистичних даних проводили за допомогою пакету програм Statistica версії 5.0, 6.0 та Microsoft Excel 2010.

### Результати досліджень та їх обговорення

Включені у дослідження пацієнти перебували під амбулаторним спостереженням протягом щонайменше 3-5 років. Прогресування цирозу печінки нами оцінювалось за зростанням класу ЦП згідно критеріїв в класифікації Чайлд-П'ю: переважно відмічалось зрачунок зменшення рівня альбуміну сироватки крові, появи/наростання асцити та ознак печінково енцефалопатії. Метаболічний синдром був діагностований у 13 (34,2 %) пацієнтів з компенсованим перебігом захворювання та у 38 (57,6 %) – з суб- та декомпенсованим перебігом.

Середні величини кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю на першому році спостереження у хворих з супутніми метаболічними розладами виявилися незначно вищими порівняно з хворими без супутніх метаболічних розладів як для групи з ЦП класу А ( $5,9 \pm 0,8$  проти  $5,7 \pm 0,6$  відповідно), так і для групи з ЦП класу В-С ( $9,8 \pm 0,7$  проти  $9,5 \pm 0,3$  відповідно). При порівнянні показників на п'ятому році виявилось, що ступінь наростання балів достовірно збільшується у пацієнтів з супутнім МС як при компенсованому перебігу ( $6,8 \pm 0,4$  проти  $5,9 \pm 0,8$ ,  $p < 0,05$ ) так і при суб-, декомпенсованому перебігу ( $11,3 \pm 0,5$  проти  $9,8 \pm 0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Тенденція до збільшення показників спостерігалася і для пацієнтів без МС, але достовірно різниці отриманих результатів виявлено не було. Дані представлені в таблиці 1.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

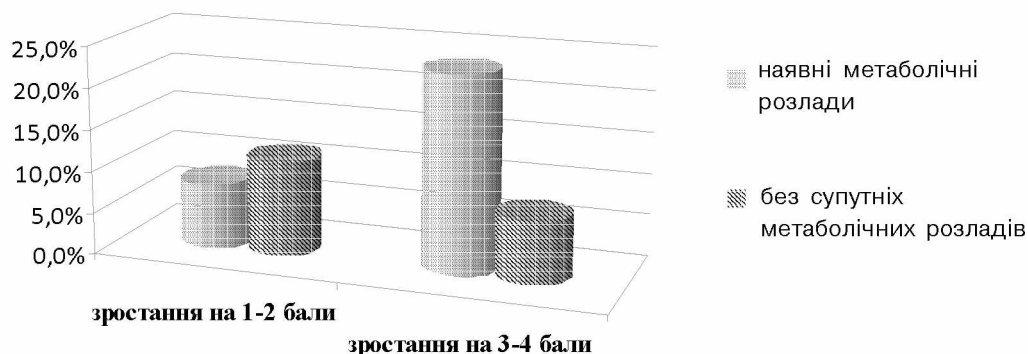
Динаміка середніх показників кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю у хворих на HCV-асоційований цироз печінки залежно від наявності чи відсутності супутніх метаболічних факторів

Клас ЦП		Середні значення кількості балів за шкалою Чайлд-П'ю	
		1 рік спостереження	5 рік спостереження
Клас А	Без супутніх метаболічних факторів	5,7±0,6	6,2±0,3
	Наявні супутні метаболічні фактори	5,9±0,6	6,8±0,4*
Клас В-С	Без супутніх метаболічних факторів	9,5±0,3	10,1±0,7
	Наявні супутні метаболічні фактори	9,8±0,7	11,3±0,5*

Примітка. \* – достовірна різниця між досліджуваними показниками ( $p < 0,05$ ).

В цілому за перші три роки спостереження зростання на 1-2 бали згідно критері в класифікації Чайлд-П'ю спостерігалось у 4 (7,8 %) хворих із супутніми метаболічними розладами та у 6 (11,3 %) пацієнтів без них. Зростання на 3-4 бали за обраний період часу відзначалось у 12 (23,5 %) пацієнтів з метаболічними розладами та у 4 (7,5 %) пацієнтів без них

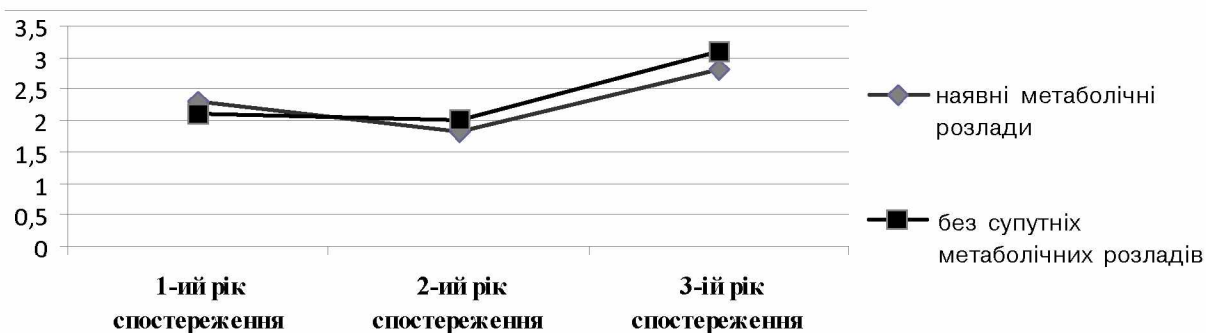
(мал. 1). Отримані дані свідчать, що ступінь прогресування змін за однаковий час спостереження буде значно більше виражений за наявності метаболічних розладів, що обов'язково має враховуватись при визначенні тактики ведення пацієнтів дано категорії, особливо в умовах, коли протівірусна терапія з певних причин не може бути призначена.



Мал. 1. Ступінь прогресування компенсованого цирозу печінки залежно від наявності метаболічних розладів.

Нами також було проаналізовано вплив наявності/відсутності МС на розвиток епізодів декомпенсації у хворих на HCV-асоційований ЦП класу В-С. Середні показники кількості епізодів декомпенсації за три роки спостереження склали: 2,3±0,3 у хворих із супутніми

метаболічними розладами проти 2,1±0,1 у хворих без супутніх метаболічних розладів за перший рік спостереження, 1,8±0,1 проти 2,0±0,4 відповідно за другий рік спостереження та 2,8±0,4 проти 3,1±0,2 за третій рік спостереження. Дані представлені на мал. 2.



Мал. 2. Частота розвитку декомпенсації захворювання у хворих на HCV-асоційований цироз печінки (клас В-С за Чайлд-П'ю) залежно від наявності/відсутності метаболічних розладів.

Виявилось, що на стадії ЦП класу В-С за Чайлд-П'ю вплив метаболічних розладів вже не відіграє першочергової ролі в особливостях перебігу захворювання. Більш вагомого значення набувають такі фактори, як порушення дієтичних рекомендацій, вживання гепатотоксичних препаратів (яскравим прикладом слугує зловживання парацетамолу при ГРВІ) тощо. Обумовлено це тим, що при більш тяжкому та глибокому ураженні структур печінки, коли критично зменшується кількість функціонуючих гепатоцитів в умовах вкрай порушеної цитоархітекτονіки, супутні метаболічні порушення перестають суттєво визначати ступінь клінічної маніфестації. Вони залишаються фоновим станом, який на термінальній стадії вже не є визначальним.

### Висновки

Перебіг хронічного ГС на стадії цирозу печінки може ускладнюватись багатьма факторами, серед яких все більшого значення набувають метаболічні порушення. Х наявність чи відсутність у пацієнтів цієї категорії повинні обов'язково враховуватись при визначенні тактики ведення через можливий несприятливий вплив на прогресування основного захворювання. В ході проведеного аналізу було показано, що супутні метаболічні розлади частіше відмічаються у хворих на HCV-асоційований ЦП з розвитком суб-/декомпенсованого перебігу. Отримані дані за 3-5 років спостереження вказують, що за умови наявності частіше спостерігається збільшення класу ЦП відповідно до критеріїв в Чайлд-П'ю, а перебіг захворювання характеризується більш вираженим темпом прогресування порівняно з пацієнтами, в яких метаболічні фактори не визначались. У той же час встановлено, що при досягненні суб-/декомпенсованого перебігу супутні метаболічні розлади перестають визначати клінічні особливості перебігу захворювання і не справляють впливу на частоту розвитку епізодів декомпенсації.

### Література

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheet N. 164. Revised July, 2012 [електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>
2. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection / C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5. – P. 558-567.
3. Poynard T. Natural history of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa, P. Opolon // *Lancet.* – 1997. – Vol. 13. – P. 975.
4. 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, M.J. Alter, H. El-Serag et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 513-521.
5. Missiha S.B. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors / S.B. Missiha, M. Ostrowski, E.J. Heathcote // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 1699-1714.

6. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / [G. Leandro, A. Mangia, J. Hui et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, N 6. – P. 1636-1642.

7. Measurement and determinants of the natural history of liver fibrosis in hepatitis C virus infection: a cross sectional and longitudinal study / [M. Wright, R. Goldin, A. Fabre et al.] // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 574-579.

8. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis / [R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 416-423.

9. D'Souza R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy / R. D'Souza, C.A. Sabin, G.R. Foster // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 1509-1515.

10. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients / [A. Muzzi, G. Leandro, L. Rubbia-Brandt et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 41-46.

11. Impairment of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C is associated with insulin resistance / [T. Kuwashiro, T. Mizuta, Y. Kawaguchi et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49. – P. 317-323.

12. Патент № 32831 України, МПК (2006) А61В 8/00. Спосіб діагностики порушень кровообігу в периферичних судинах печінки у хворих на ХВГС з трансформацією в цироз / Голубовська О.А. – и200803501; заявл. 19.03.2008; опубл. 26.05.2008. Бюл. №10, 2008.

13. Голубовская О.А. Изменение васкуляризации паренхимы печени у больных вирусным гепатитом С, по данным ультразвукового исследования / О.А. Голубовская // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – Вип. 43, № 5. – С. 54-56.

## METABOLIC DISORDERS AND THEIR INFLUENCE ON THE COURSE OF HCV-RELATED LIVER CIRRHOSIS

O.V. Bezrodna

*SUMMARY. The course of HCV-related liver cirrhosis (LC) may be complicated by many factors among which presence of concomitant metabolic disorders becomes more and more important. It was shown that concomitant metabolic disorders more often observed in patients with HCV-associated cirrhosis with development of sub-/decompensated stage of the disease. The data of three – five years of observation indicate that presence of metabolic syndrome leads to higher frequency of the increase in LC class according to Child-Pugh criteria and the disease is characterized by a more pronounced rate of progression compared with patients without concomitant metabolic factors. At the same time it was found out that in case of achievement of sub-/decompensated course of LC related metabolic disorders no longer define the clinical features of the disease and did not influence the incidence of episodes of decompensation.*

**Key words:** HCV infection, liver cirrhosis, stages of severity by Child-Pugh, metabolic disorders.

Отримано 8.08.2014 р.