

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Рябіченко В.В., Чемич М.Д., 2014
УДК 616.36-002-036.12-07-036.22

В.В. Рябіченко, М.Д. Чемич

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С

Сумський державний університет

Наведені клініко-епідеміологічні особливості хронічного гепатиту С залежно від статі, віку, наявної супутньої патології, терміну захворювання, ступеня фіброзу печінки тощо. Встановлений взаємозв'язок між перебігом захворювання, відповіддю на лікування та різними чинниками з боку як макроорганізму, так і вірусу.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз, цироз печінки, протівірусне лікування.

Хронічний гепатит С (ХГС) є найактуальнішою проблемою сучасно інфектології. Антитіла до вірусу гепатиту С виявляються у значно частини населення України: від (1,9±0,7) % у первинних донорів до (87,2±1,9) % в осіб з ВІЛ-інфекцією та туберкульозом, що дозволяє розглядати ХГС як індикатор соціального та медичного неблагополуччя суспільства [1]. Ризик формування цирозу печінки протягом 20 років складає від 20 до 30 % та залежить від віку, статі та споживання алкоголю [2, 3]. Ефективність лікування хворих на ХГС препаратами інтерферонів та рибавирином коливається від 39,8 до 54,4 % при 1-му генотипі та від 72,0 до 88,1 % при 2/3-му генотипі [4, 5]. У хворих, які не отримували протівірусне лікування або воно виявилось неефективним, спостерігається несприятливий, прогресуючий перебіг ХГС [6]. Клініко-епідеміологічні дані у поєднанні з такими факторами, як стать, вік, термін захворювання тощо, мають важливу роль у перебігу ХГС та потребують індивідуалізованого підходу до обрання необхідно лікувальної тактики. Але досі остаточно не встановлено залежності особливостей перебігу ХГС від одночасного впливу різноманітних (гендерних, вікових та ін.) чинників на висліді недуги.

Пацієнти і методи

Під диспансерним спостереженням у гепатологічно-му центрі Сумсько обласно інфекційно-клінічно лікарні ім. З.Й. Красовицького перебуває 2264 хворих, ХГС встановлений у 1513 осіб, ХГВ – у 638, ХГВ та С – у 106, решту становлять хворі на ХГВ та D, ХГГ. Протягом 2008-

2012 років обстежено та проліковано препаратами інтерферону та рибавирином 112 хворих на ХГС. Проведено клініко-епідеміологічне обстеження, визначені супутні захворювання, шкідливі звички, проведені загальноклінічні дослідження (клінічне та біохімічне дослідження крові), генотипування вірусу гепатиту С, вірусне навантаження, визначені рівні сироваткового заліза, здійснені ультрасонографічне дослідження органів черевно порожнини, дослідження на автоімунні захворювання. Визначення рівня фіброзу/цирозу печінки здійснювалося одним з методів: пункційна біопсія, біохімічний (Фібротест), еластографія. Оцінювання ступеня фіброзу проводилося за шкалою METAVIR. При статистичній обробці використано програмний додаток Microsoft Excel. Встановлення зв'язку між різними показниками здійснювалось за допомогою методу рангової кореляції Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення

Генотипування HCV здійснено у 869 хворих на ХГС, переважали 1-й (423 особи, 48,7 %) та 3-й генотипи (387; 44,5 %), значно рідше виявляли 2-й (55; 6,33 %), 2-й та 3-й одночасно – в 1 (0,12 %), не генотиповано HCV – у 3 (0,35 %).

Серед 112 пролікованих переважали чоловіки – 69 (61,6 %), жінок було 43 (38,4 %), середній вік – (38,1±0,9) року. Тривалість захворювання встановлена анамнестично та склала у середньому (15,0±0,6) року. ХГС тривав 10 та менше років – у 40 (35,7 %) осіб, від 11 до 20 років – у 40 (35,7 %), понад 20 років – у 21 (18,8 %), у 11 (9,8 %) пацієнтів термін інфікування не з'ясовано.

При з'ясуванні епідеміологічного анамнезу встановлено, що у 92 (82,1 %) пацієнтів мали місце парентеральні втручання: операції – у 60 (53,4 %), з них у 13 (11,6 %) осіб х проводили двічі; гемотрансфузі – у 24 (21,4 %); інші медичні втручання (при донорстві, фіброгастроскопі тощо) – у 19 (17,0 %); 20 (17,9 %) хворих були медичними працівниками. З немедичних маніпуляцій: у 15 (13,4 %) осіб – татування, у 14 (12,5 %) – введення наркотичних засобів ін'єкційним шляхом.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Супутня патологія встановлена у 102 (91,1 %) осіб, виявлено 281 захворювання, серед яких (табл. 1) переважали ураження шлунково-кишкового тракту та гепатобіліарно (97; 34,5 %), серцево-судинно (59; 21,0 %) та ендокринно систем (47; 16,7 %). За ген-

дерною ознакою кількість супутніх захворювань не мала достовірно різниці: і у чоловіків, і у жінок припадало 2-3 захворювання на 1 особу. Також не відмічено достовірно різниці у різних вікових групах (до 40 років – 131, 46,6 %; 40 років та старше – 150, 53,4 %).

Таблиця 1

Частота ураження органів та систем у хворих на ХГС

Локалізація ураження	Нозологічна форма	Кількість випадків	
		абс.	%
Шлунково-кишковий тракт, гепатобіліарна система (n=97)	Хронічний гастрит/гастроудоденіт	28	10,0
	Хронічний холецистит	35	12,5
	Ураження печінки, підшлунково залози, інші захворювання жовчного міхура та жовчовивідних шляхів	34	12,1
Серцево-судинна система (n=59)	Артеріальна гіпертензія	21	7,5
	Кардіоміопатія	19	6,8
	Кардіосклероз	7	2,5
	ХІХС, порушення серцевого ритму тощо	12	4,3
Ендокринна система (n=47)	Ожиріння	17	6,0
	Зоб	17	6,0
	Цукровий діабет S типу	5	1,8
	Тирео дит, кісти щитоподібно залози тощо	8	2,8
Очі (n=35)	Ангіопатія сітківки	25	8,9
	Катаракта	4	1,4
	Міопія, кон'юнктивіт та інші	6	2,1
Нервова система (n=24)	Остеохондроз хребта	9	3,2
	Енцефалопатія та інші	15	5,3
Інші	Хронічний бронхіт, анемія, гломерулонефрит, сечокам'яна хвороба тощо	19	6,8
Всього		281	100,0

Внаслідок проведеного генотипування вірусів гепатиту С встановлено, що 1-й та 3-й генотипи HCV реєструвались з однаковою частотою у 90,0 % пацієнтів (51 та 51 хворий відповідно), 2-й – значно рідше (у кожного 10). Достовірно різниці в розподілі генотипів HCV за гендерною ознакою не було. Так, у 22 (51,2 %) жінок і у 39 (56,5 %) чоловіків визначалися 2-й або 3-й генотипи, 1-й – виявлений у 21 (48,8 %) жінки та у 30 (43,5 %) чоловіків.

Вірусне навантаження перед початком лікування було значним і склало (2360219,9±457386,2) МО/мл. Рівень вірусного навантаження у чоловіків був у середньому в 3,5 разу більшим, ніж у жінок (p<0,01), даний показник не залежав від генотипу HCV та терміну захворювання (табл. 2).

Ступінь фіброзу печінки визначений у 85 (75,9 %) хворих: при пункційній біопсії – у 59, фібротестуванні

– у 6, еластографі – у 20. У переважно кількості хворих на ХГС (59 осіб, 69,4 %) визначався значний фіброз (F2-F3) та цироз печінки (p<0,001). Відсутній фіброз (ступінь F0) був лише в 1 (1,2 %) хворого, у 25 (29,4 %) осіб – F1, у 29 (34,1 %) – F2, у 17 (15,2 %) – F3, у 13 (15,3 %) – F4 (мал. 1).

Ризик формування фіброзу/цирозу залежав від генотипу HCV, терміну захворювання, статі та не мав зв'язку з вірусним навантаженням. Так, майже у 2/3 пацієнтів зі значним фіброзом (F2-3) та цирозом печінки виявлений 1-й генотип (p<0,01 у порівнянні з 2/3 генотипами) та у 90 % хворих з терміном захворювання понад 20 років ступінь фіброзу визначений як F2-4, що вказує на роль генотипу вірусу та фактор часу як на найвпливовіші чинники прогресування захворювання (табл. 3). У чоловіків достовірно частіше визначався значний фіброз

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

(F2-3) та цироз печінки ($p < 0,05$), проте у жінок переважав незначний фіброз (F1), $p < 0,05$, що свідчить

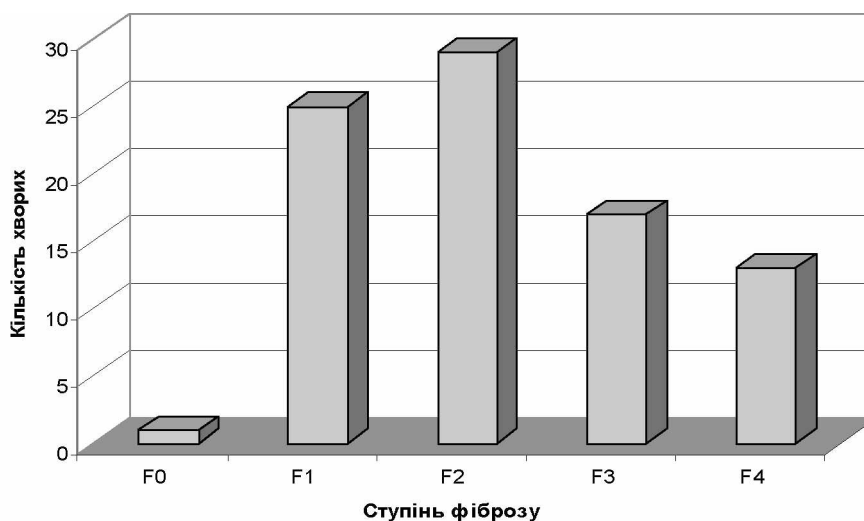
про більш повільний, сприятливий перебіг захворювання в останніх.

Таблиця 2

Залежність рівня вірусного навантаження від статі, генотипу HCV та терміну захворювання на ХГС

Показник		n	Рівень вірусного навантаження (МО/мл), $M \pm m$
Усі хворі		112	2360219,9±457386,2
Стать	чоловіки	69	3255405,1±704251,2
	жінки	43	923759,9±227227,7
Генотип	1	51	2029713,3±677045,6
	2	10	1655200,0±717116,1
	3	51	2828965,7±717897,9
Термін захворювання	до 10 років включно	40	2530625,0±866593,2
	від 11 до 20 років	40	2153779,4±831058,6
	більше 20 років	21	2707259,6±852028,0
	невідомий	11	1828727,0±619974,9

Примітка. Достовірність різниці показників ($p < 0,01$): p_1 – у жінок у порівнянні з усіма хворими, p_2 – у жінок у порівнянні з чоловіками.



Мал. 1. Виразність фіброзу печінки в обстежених хворих на ХГС.

Ступінь фіброзу печінки також був пов'язаний з віком пацієнтів. Питома вага хворих з фіброзом F2 була більшою в групі до 40 років та склала 45,6 % (у групі понад 40 років – 23,7 %, $p < 0,05$), у той час як F4 частіше зустрічався у пацієнтів віком 40 років та старших і становив 26,3 % (у групі до 40 років – 6,4 %, $p < 0,05$). Фіброз F1 та F3 виявлялися у хворих обох груп рівномірно.

Залежно від рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) хворі розподілилися на 2 групи: достовірно частіше ($p < 0,001$) визначалась мінімальна активність (АлАТ у межах 3 норм) – 69 (61,6 %) хворих, помірна активність (підвищення від 3 до 10 норм) відмічена у 43

(38,4 %) пацієнтів. Хворих на ХГС з вираженою активністю не виявлено. Кількість чоловіків з мінімальною та помірною активністю була однаковою і склала 38 (56,5 %) та 31 (44,9 %) відповідно, $p > 0,05$; у жінок переважала мінімальна активність – 31 (72,1 %), $p < 0,05$.

Показники АлАТ відповідали ступеню фіброзу. Так, у всіх 15 пацієнтів з нормальними показниками АлАТ визначалися ступені фіброзу F1 – у 9 (60,0 %) та F2 – у 6 (40,0 %), тоді як у 30 хворих з підвищеними рівнями АлАТ (42,9 %) мали місце ступені фіброзу F3 – у 17 (56,7 %) та цироз печінки – у 13 (43,3 %). Встановлено прямий середньо-сили кореляційний зв'язок

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Залежність ступеня фіброзу печінки від генотипу вірусу, вірусного навантаження, терміну захворювання та статі при ХГС

Показник		Ступінь фіброзу (за шкалою METAVIR)			
		F0-1 (n=26)		F2-4 (n=59)	
		n	%, M±m	n	%, M±m
Генотип HCV	1	12	46,2±9,97	37	62,7±6,35
	2/3	14	53,8±9,97	22	37,3±6,35 *
Вірусне навантаження (МОд/мл)	<4×10 ⁵ (низьке)	13	50,0±10,0	30	50,8±6,56
	4-8×10 ⁵ (середнє)	1	3,85±3,85	5	8,74±3,66
	>8×10 ⁵ (високе)	12	46,2±9,97	24	40,7±6,45
Термін захворювання (роки)	<10	5	19,2±7,88	4	6,78±3,3
	10-20	14	53,8±9,97	31	52,5±6,56
	>20	2	7,69±5,33	18	30,5±6,05
	невідомо	5	19,2±7,88	6	10,2±3,97
Стать	чоловіки	11	42,3±9,88	40	67,8±6,14 **
	жінки	15	57,7±9,88	19	32,2±6,14

Примітка. Достовірна різниця (p<0,05-0,01) залежно від: * – генотипу 1, ** – статі.

зок між рівнем АлАТ та ступенем фіброзу печінки (r=+0,44, p<0,05).

Достовірно різниці між рівнем АлАТ та вірусним навантаженням виявлено не було.

Рівень ендогенно інтоксикації оцінювався до лікування, через 4, 12 тижнів від його початку, при закінченні та на 24-му тижні після завершення терапії за наступними інтегративними показниками: лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), розрахований за формулою Я. Кальф-Каліфа, гематологічний показник

інтоксикації (ГПІ), індекс зсуву лейкоцитів (ІЗЛК) та індекс лімфоцитів (Ілімф) (табл. 4). ЛІІ, ГПІ, ІЗЛК були на одному рівні до і під час лікування, через 24 тижні після закінчення терапії відбувалося зниження цих показників, за винятком ІЗЛК, який залишався на одному рівні весь час спостереження, маючи короткочасне зниження на 4-му тижні від початку лікування. Ілімф, уже починаючи від початку терапії, підвищувався, залишаючись на цьому рівні весь період спостереження.

Таблиця 4

Інтегративні показники ендогенно інтоксикації у хворих на ХГС (M±m)

Період визначення	Показник			
	ЛІІ	ГПІ	ІЗЛК	Ілімф
До лікування	0,99±0,11	1,01±0,11	1,65±0,09	0,69±0,03
4 тижні лікування	1,00±0,12	1,06±0,12	1,31±0,09 *	0,98±0,06 *
12 тижнів лікування	1,04±0,10	1,12±0,11	1,46±0,11	0,84±0,05 *
Закінчення терапії	1,02±0,13	1,08±0,15	1,51±0,11	0,76±0,05 **
24 тижні після закінчення лікування	0,72±0,07 *, **, ***	0,75±0,08 **, ***	1,52±0,09	0,74±0,04 **

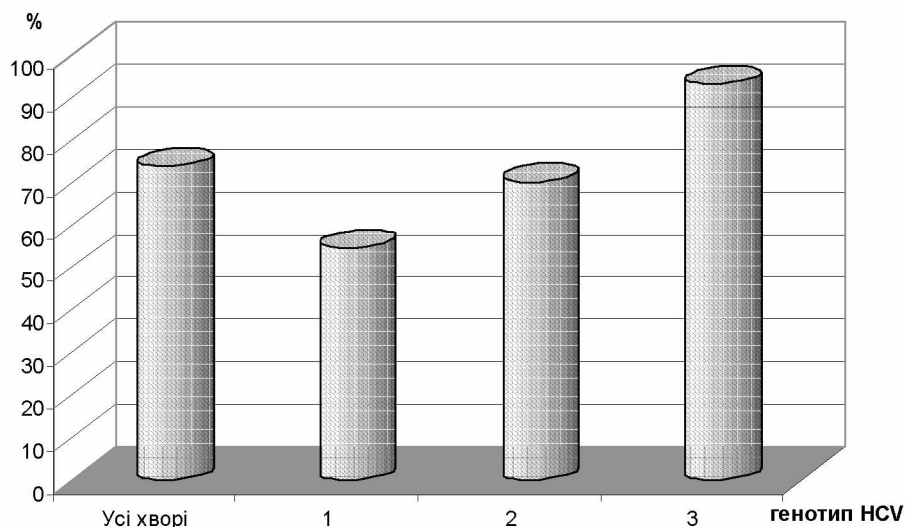
Примітки: достовірна різниця (p<0,05-0,001) відносно показника: * – до лікування, ** – на 4-му тижні лікування, *** – на 12-му тижні лікування.

Ефективність лікування була оцінена при СВВ у 95 (84,8 %) хворих через 24 тижні після його закінчення, інша частина (17 осіб, або 15,2 %) знаходяться у періоді спостереження. Без урахування генотипу вірусу ефективність терапії склала 73,7 % (мал. 2), найбільшою вона була при генотипі 3 (93,0 %), найменшою – при генотипі 1 (54,5 %).

Зазначена ефективність лікування є дещо вищою від опублікованих у літературі. Так, у дослідженні [4]

отримана СВВ у 44 % пацієнтів з 1-м генотипом HCV та у 72 % хворих з генотипом 2/3. Достовірно різниці у порівнянні з власними даними при 1-му генотипі HCV не виявлено, однак при генотипі 2/3 показники ефективності лікування достовірно відрізнялися (p<0,01). Аналогічні дані при 1-му генотипі отримані і при порівнянні власних даних з іншим дослідженням [5]. Проте, в останньому, порівнюючи з нашими даними, достовірна різниця між ефективністю лікуван-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Залежність ефективності лікування (CBV) хворих на ХГС від генотипу HCV.

ня визначалася лише серед хворих з генотипами HCV 2/3, які отримали комбіновану терапію пегільованими інтерферонами α -2b – $(74,6 \pm 5,4)$ проти $(88,7 \pm 4,4)$ %, $p < 0,05$; серед хворих, які отримували пегільовані інтерферони α -2a з рибавирином, достовірно різниці не було – $(88,1 \pm 4,0)$ та $(88,7 \pm 4,4)$ % відповідно, $p > 0,05$.

Висновки

1. Оперативні втручання мають місце у 82,1 % хворих на ХГС, переважну кількість захворілих (61,6 %) складають чоловіки.

2. Найбільш розповсюдженими генотипами HCV є 1-й та 3-й. Вірусне навантаження при ХГС є вищим у чоловіків і не залежить від генотипу вірусу та терміну захворювання.

3. Фіброз печінки формується у 69,4 % хворих на ХГС навіть при нормальному показнику АлАТ і залежить від терміну недуги, віку та статі пацієнта.

4. ЛІІ та ГПІ можуть бути використані у хворих на ХГС для оцінки виразності ендогенно інтоксикації, інші інтегративні показники (ІЗЛК та Ілімф) відображають ступінь нейтропенії при проведенні інтерферонотерапії.

5. Для прийняття рішення про початок лікування слід враховувати час захворювання, вік пацієнта, генотип HCV, ступінь фіброзу печінки та зіставляти х з прогнозованою тривалістю життя захворілого.

Література

1. Характеристика і тенденції розвитку епідемічного процесу гепатиту С в Україні / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева і др.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.

2. Vince A. Hepatitis B and C: natural course of disease / A. Vince // Acta Med. Croatica. – 2005. – Vol. 59, N 5. – P. 389-392.

3. Leone N. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma / N. Leone, M. Rizzetto // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51, N 1. – P. 31-46.

4. Effectiveness of treatment with pegylated interferon and ribavirin in an unselected population of patients with chronic hepatitis C: a Danish nationwide cohort study / [N. Hansen, N. Obel, P.B. Christensen et al.] // BMC Infect. Dis. – 2011. – Vol. 11. – P. 177.

5. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection / [A. Ascione, M. De Luca, M.T. Tartaglione et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 138, N 1. – P. 116-122.

6. Корчинський М.Ч. Наслідки хронічних вірусних гепатитів / М.Ч. Корчинський // Сучасні інфекції. – 2009. – № 2. – С. 81-86.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C

V.V. Ryabichenko, M.D. Chemych

SUMMARY. The clinical and epidemiological features of chronic hepatitis C depending on the gender, age, current comorbidity, term of illness, degree of liver fibrosis and others were shown. The connections between the course of the disease, response to the treatment and various factors of the microorganism and the virus was detected.

Key words: chronic hepatitis C, fibrosis, cirrhosis, antiviral treatment.

Отримано 20.09.2013 р.