

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ И АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С.

**Е.М. Усыченко, Е.Н. Усыченко,
В.А. Мозговая, Е.А. Буйко**

Резюме: *Проведено выборочное обследование больных хроническим гепатитом С, которые получали стандартную терапию, и изучение динамики активности процесса и степени фиброза с помощью Fibro- и Actitest.*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, фиброз, интерфероны*

В настоящее время установлено, что многообразные компенсаторные и приспособительные процессы в печени проявляются тремя основными реакциями: регенерация, гипертрофия и перестройка тканей [1, 2, 3].

Известно, что одной из причин структурных изменений при циррозе являются недостаточная репаративная регенерация [4, 5]. Ряд авторов отмечает, что хронические гепатиты В И С, цирроз печени и их исход – гепатоцеллюлярная карцинома являются стадиями одного процесса [6, 7].

Знание механизмов компенсации структуры и функции печени, своевременная диагностика различных стадий патологического процесса имеет большое практическое значение и способствует разработке оптимальной тактики ведения больного, а также профилактике осложнений.

Неинвазивная диагностика фиброза печени с применением методики фибро- и актитета рассматривается в качестве альтернативного метода биопсии печени при хронических вирусных гепатитах [8, 9]. Методика предназначена для своевременной оценки стадии фиброза и контроля за его развитием на фоне терапии, а также для оценки некровоспалительного процесса в печеночной ткани [1, 10, 11].

Целью настоящего исследования являлось изучение степени фиброза и динамика активности процесса у больных хроническим гепатитом С на фоне приема терапии в виде «золотого стандарта».

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 30 больных хроническим гепатитом С. Среди обследованных 14 мужчин и 16 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, находившихся на диспансерном учете в гепатологическом центре Одесской городской клинической инфекционной больницы. Больные, которые употребляли наркотики, с алкогольным и лекарственным поражением печени были исключены из исследования.

Учитывались данные анамнеза и клинические показатели: слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, недомогание, потливость, кожный зуд, снижение или отсутствие аппетита, тошнота, чувство тяжести в правом подреберье, неустойчивый стул, желтуха, проявления геморрагического синдрома, гепатомегалия, спленомегалия. У всех больных исследовали показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, концентрацию общего билирубина в сыворотке крови и его фракций, активность АлАТ, АсАТ, концентрацию общего белка и его фракций, протромбиновый индекс, уровень щелочной фосфатазы.

Подтверждение этиологии и установление фазы заболевания осуществляли определением специфических серологических маркеров HCV (aHCV общис, aHCV – IgM, aHCV IgG, aNS3, aNS4, aNS5) методом иммуноферментного анализа с использованием тест – систем « ДиапрофМед ». Выявление вместе с маркерами гепатита С маркеров гепатита В, D, А было критерием исключения больного из исследования.

Молекулярно-биологические исследования включали определение RNA HCV генотипирование методом полимеразной цепной реакции. У 11% больных выявлен вирус гепатита С генотип 1a, у 6% – генотип 1b, у 71% – генотип 1в, у 6% – генотип 2, в 6% – генотип 3,

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат Proxima LCM 2100, датчик 3,5 МГц). При оценке ультразвуковой картины хронического гепатита использовались диагностические критерии (Sanders, 1991), которые включали: размеры печени, однородность структуры, размеры портальной вены, состояние желчевыводящих путей, размеры селезенки.

Обследование проводили при обращении больных в гепатоцентр и через 3, 6, 12 месяцев лечения.

Степень активности и выразительность патологического процесса определяли по шкале METAVIR с использованием неинвазивного метода Fibrotest. Оценка степени фиброза определялась по уровню таких показателей как альфа2макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеина А1, общий билирубин, ГГТ, АлАТ и АсАТ. В ходе исследования все больные были разделены на три группы: с отсутствующим или минимальным фиброзом (F0), умеренным фиброзом (F1–F2) и с выраженным фиброзом и / или циррозом печени (F3–F4). Первая группа обследованных составила 10 человек (34%), вторая – 12 (40%), третья – 8 человек (26%).

Базисная терапия включала лечебно-охранительный режим, диетическое питание (стол № 5 по Певзнеру), поливитаминные комплексы («Витрум», «Мультитабс»), гепатопротекторы («Карсил», «Легалон», «Глутаргин», «Гептрал», «Гепа-Мерц»). По показаниям применялись спазмолитики («Но-шпа»), препараты урсодезоксихолиевой кислоты («Урсофальк»),

«Урсохол», «Урсосан») и ферментные препараты («Мезим-форте», «Ензимтал», «Ензибене»).

В качестве этиотропной терапии был использован «золотой стандарт»: противовирусные препараты («Гриворин», «Рибарин») и рекомбинантные интерфероны («Инtron А», «Лаферобион») (различные торговые марки). Интерфероны назначались по схеме 3 млн МЕ трижды в неделю. Суточная доза противовирусных препаратов составила 800–1000 мг. Длительность терапии определялась в зависимости от генотипа вируса и составила у больных с генотипом 1–48 недель и у больных с генотипом 2 или 3–24 недели.

Эффективность проводимой терапии у больных HCV-инфекцией оценивали на основании достижения биохимического (нормализация уровня АлАт) и вирусологического (исчезновение из сыворотки пациента HCV RNA или снижение вирусной нагрузки) ремиссии соответствии рекомендаций Европейской группы по изучению печени (Eurohep, 1996).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое течение ХГС характеризовалось следующими показателями: отсутствием цикличности заболевания, наличием астеновегетативного синдрома наблюдался у 100% наблюдаемых больных. Диспепсический синдром выявлен у 86,25% пациентов, артралгический – у 41,25%. Желтуха наблюдалась редко (11,25%), была слабо выражена и непродолжительна. У большинства больных выявлена гепатомегалия (92,5%), реже – спленомегалия (45%).

До начала лечения у большинства больных ХГС (92%) с различной степенью активности процесса уровень общего билирубина оставался в пределах нормы. Практически у всех больных отмечалось увеличение активности aminотрансфераз. Тимоловая проба повышалась в среднем до $5,8 \pm 0,9$ единиц. Содержание общего белка у больных в среднем составил $74,12 \pm 0,72$ г/л, содержание альбуминов – $43,74 \pm 0,66$ г/л, а глобулинов – $30,38 \pm 0,18$ г/л. Альбумино-глобулиновый индекс составлял $1,44 \pm 0,02$. Содержание щелочной фосфатазы оставалось в пределах нормы ($91,20 \pm 6,72$ ед./л), протромбиновый индекс составил $97,05 \pm 0,48\%$.

При анализе динамики основных клинических синдромов у больных ХГС установлено, что после окончания курса терапии имело место значительное улучшение общего состояния больных, исчезали астеновегетативный синдром – у 91,7%, диспепсический – у 88,9%, у 91,7% отмечалось отсутствие гепатомегалии и спленомегалии.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости под влиянием лечения состояние структуры печени оставалось стабильным у большинства наблюдаемых больных. У больных со слабой активно-

стью процесса увеличения размеров печени наблюдалось у 96,97% пациентов, изменение экоструктуры (мелко-, средне- и крупнозернистая) – у 85,94% пациентов. Увеличение размеров селезенки обнаружено у 48,48% больных. Диаметр портальной вены был увеличен у 9,09%.

После окончания курса лечения нормализация активности аминотрансфераз наблюдалось у большинства больных – 74%, у 16% больных определялось снижение активности трансаминаз, однако уровень не достигал нормы, у 3% пациентов тенденции к снижению активности трансаминаз не отмечалось. Таким образом, биохимическая ответ на лечение наблюдался у 90% пациентов.

Через 3 месяца после окончания курса лечения нормальный уровень активности аминотрансфераз наблюдалось также у большинства больных – 64%, у 10% больных активность аминотрансфераз повысилась, у 19% тенденции к снижению активности трансаминаз не отмечалось.

Через 6 и 12 месяцев после окончания лечения стойкий биохимический ответ на лечение наблюдалась у 61 и 50% пациентов соответственно.

Полный вирусологический ответ на лечение отмечен у 63% больных (вирус гепатита С количественным способом не определялся). У 6% обследованных наблюдалось снижение вирусной нагрузки. У 31% больных не отмечено вирусологического ответа на лечение. Через 3 месяца после окончания лечения вирусологический ответ на лечение отмечался у 57% больных. Стойкий ответ на лечение (отсутствие РНК HCV в крови через 6 месяцев после окончания противовирусной терапии и в течение следующих 12 месяцев) был достигнут у 50% общего количества больных.

При изучении активности воспалительного процесса по данным Actitest определено следующее (рис. 1)

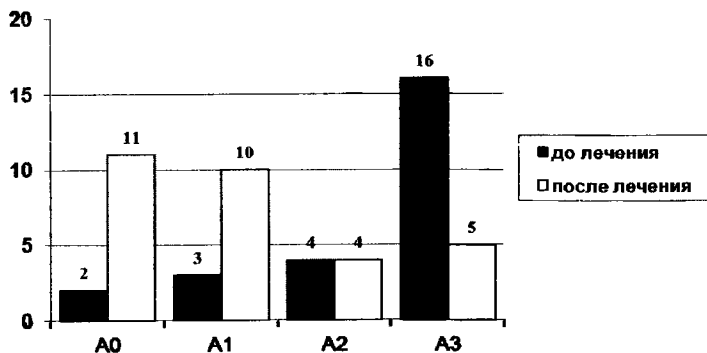


Рис. 1. Изменение активности процесса до и после лечения

В группе больных с активностью процесса А3 наблюдалась следующая динамика: у 5 больных активность процесса осталась такой же (23%), у 3 больных (14%) активность снизилась до А2, у 7 пациентов (34%) – до А1, у 6 пациентов (29%) – до А0. В группе больных с активностью процесса А2 также отмечалась положительная динамика: А0 – 3 пациента (75%), А1 – 1 пациент (25%). В группе больных с активностью А1 были следующие результаты: у 2 больных результаты теста не изменились (64%), у 1 пациента (36%) активность процесса повысилась до А2.

Степень фиброза по данным Fibrotest изменялась незначительно, а именно:

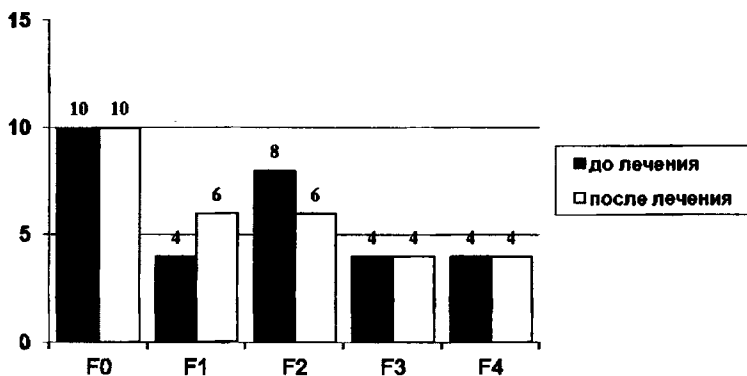


Рис. 2. Изменение степени фиброза до и после лечения

В группе больных с отсутствующим или минимальным фиброзом (F0) не наблюдалось отрицательной динамики процесса под влиянием лечения, в группе умеренным фиброзом (F1 – F2) отмечалась положительная динамика – у 2 больных данные теста показали уменьшение степени фиброза в F1, в группе пациентов с выраженным фиброзом и / или циррозом печени (F3 – F4) не было отмечено ни положительной, ни отрицательной динамики процесса.

Выводы

1. На фоне проводимого лечения «золотым стандартом» отмечается положительная динамика клинических симптомов болезни, однако, недостаточно высокий процент стойкого биохимического и вирусологического ответа.

2. Суррогатные биохимические маркеры фиброза позволяют достаточно объективно оценить состояние печеночной ткани и результаты полученного лечения.

Література

1. Ивашкин В.Т. Фиброз печени / В.Т. Ивашкин, Ч. С. Павлов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 168 с.
2. Parssons C.I. Molecular mechanisms of hepatic fibrogenesis / C.I. Parssons, M. Takashima, R.A. Rippe // *J. Gastroenterology and Hepatology*. – 2007. – Vol. 22. – P. 79–84.
3. Гаврілюк О.М. Регенерація печінки: провідні механізми та морфологічні прояви / О.М. Гаврілюк // *Гепатологія*. – 2008. – № 2. – С.16–23.
4. Гарбузенко Д.В. Механизмы компенсации структуры и функции печени при ее повреждении и их практическое значение / Д.В. Гарбузенко // *РЖГГК*. – 2008. – № 6. – С. 14–21.
5. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease / K.A. Rugeyl, H. Robertson, H.I. Marshall [et al.] // *Laboratory investigation*. – 2008. – Vol. 88 (2). – P. 112–123.
6. Wallace K. Liver fibrosis / K. Wallace, A.D. Burt, M.C. Wright // *Biochemistry*. – 2008. – Vol. 411 (1). – P. 1–18.
7. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И.Ю. Пирогова, С.А. Пышкин, Е.В. Ефремова [и др.] // *РЖГГК*. – 2009. – № 4. – С. 48–53.
8. Ивашкин В.Т. Оценка функционального состояния печени и желчевыводящих путей / В.Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2005. – С. 66–84.
9. Roynard I. A perspective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (Fibro-test) and activity (Acti-Test) in patients with chronic liver disease / I. Roynard // *Comp. Hep.* – 2002. – Vol. 2. – P. 3–7.
10. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития / Д.В. Глушенков, О.Н. Коновалова, В.Т. Ивашкин [и др.] // *РЖГГК*. – 2008. – Т. 18, № 5. – С. 83.
11. Возможности эластомерии и фибротеста в диагностике цирроза печени / Д.В. Глушенков, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин [и др.] // *РЖГГК*. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 9.

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТУПЕНЮ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА АКТИВНОСТІ ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

О.М. Усиченко, К.М. Усиченко, В.О. Мозгова, О.О. Буйко

Резюме. Проведено вибіркове обстеження хворих на хронічний гепатит С, які отримували стандартну терапію, та вивчення динаміки активності процесу та ступеню фіброзу за допомогою Fibro- та Actitest.

Ключові слова: хронічний гепатит С, фіброз, інтерферони

COMPLEX ESTIMATION OF THE DEGREE LIVER'S FIBROSIS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Е.М. Usychenko, Е.М. Usychenko, V.A. Mozgovaya, Е.А. Buiko

Resume. There was a selective examination of the patients with chronic hepatitis C, who received standard treatment. The dynamics of the pathological process activity and fibrosis degree were investigated.

Key words: chronic hepatitic C, fibrosis, interferons