

УДК 616.36-004+616.36-002-07

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ HBV, HCV и HDV ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

А.Л. Калинин, С.В. Жаворонок, И.В. Пальцев

Гомельский государственный медицинский университет

Обследовано 122 больных циррозами печени (ЦП). Установлено, что 82% больных имеют маркеры инфицирования HBV, HDV и HCV. В структуре заболевания ведущее место занимают ЦП с маркерами HCV (29,5%). Отмечено более тяжелое течение ЦП у больных с активной репликацией HBV, HDV, а также с сочетаниями HBV/ HCV и HBV/ HDV/ HCV. Относительно более благоприятно протекали ЦП с маркерами сероконверсии HBV и с маркерами HCV.

Ключевые слова: цирроз печени, вирусы гепатитов В, D, С, этиология, клиника.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MARKERS HBV, HCV, HDV DETERMINATION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS.

A.L.Kalinin, S.V. Javoronok, I.V.Paltsev

Gomel State Medical University

The 122 patients with liver cirrhosis (LC) were examined. The markers of HBV, HDV and HCV have been revealed in 82% patients with LC. The first place in LC etiological structure takes chronic liver diseases with HCV markers. More severe clinical course of LC with HBV/HCV, HBV/HDV/HCV markers combinations, LC with active replication of HBV and LC D have been observed. More favorable clinical course of LC with HCV markers and HBV seroconversion markers have been observed.

Key words: liver cirrhosis, hepatitis B, C, D viruses, etiology, clinical course.

В настоящее время цирроз печени (ЦП) входит в число шести основных причин смерти у лиц в возрасте 35—64 лет, проживающих в экономически развитых странах [5]. Смертность населения от ЦП постоянно увеличивается в странах СНГ [9] и Республике Беларусь — от 6,5 в 1988 г. до 9,5 на 100000 населения в 1996 г. [4]. Высокая смертность обусловлена тем, что ЦП зачастую диагностируются на поздних стадиях болезни, как правило, при развитии стойкой сосудисто-паренхиматозной декомпенсации [6].

Основными этиологическими факторами ЦП являются вирусные гепатиты (ВГ) и употребление алкоголя [8]. ЦП развивается у больных хроническим гепатитом (ХГ) В в 10% случаев, ХГ С — 20—25%, ХГ D — 70% [3, 5]. Особенностью ХГD является его выраженная «циррозогенность» и относительно молодой возраст больных [2, 7]. Для ЦП вирусного происхождения характерны

выраженные темпы прогрессирования, что определяет меньшую продолжительность жизни: до 70% больных умирают через 5 лет от момента установления диагноза [7, 15]. При алкогольных ЦП в условиях полной абстиненции прогноз более благоприятный, чем у вирусных ЦП. Однако у 60% лиц с хроническим алкоголизмом и клинико-лабораторными признаками поражения печени выявляются маркеры вирусной инфекции HBV, HCV, HDV [1].

Целью настоящей работы явилось изучение выявляемости и оценка клинического значения выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В, С и D у больных ЦП.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 122 больных ЦП, проживавших в различных регионах Республики Беларусь, которые находились на лечении в гастроэнтерологических стационарах в 1983—2001 гг.

Установление диагноза ЦП проводилось на основании данных комплекса клинических, биохимических и серологических методов исследования. В соответствии с данными анамнеза учитывали степень выраженности употребления алкоголя: 50 мл и более этанола в день — выраженная, до 50 мл этанола в день — умеренная. Определение маркеров вирусных гепатитов В, D и С проводилось с использованием наборов иммуноферментного анализа (ИФА) НПО «Диагностические системы» (Н. Новгород). Позитивные результаты подтверждались ИФА наборами «LaRoche», «АВВОТТ».

Определение биохимических показателей сыворотки крови (билирубин, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы) проводили на полуавтоматическом анализаторе FP-900 (Финляндия) с наборами фирмы «LaRoche». Инструментальное обследование больных включало ультразвуковое исследование печени, сканирование печени с изотопами Au^{198} или Tc^{99} и прицельная пункционная биопсия печени под УЗИ-контролем или посредством лапароскопии с видеомониторингом. Диагноз ЦП выставляли в соответствии с классификацией ХГ, принятой в 1994 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе. Больные получали традиционную терапию ЦП. Полученные

данные обрабатывали на персональном компьютере Pentium-166 с использованием пакета прикладных статистических программ Excel 7.0.

Результаты исследования

С целью выявления клинических и лабораторных особенностей ЦП различной этиологии выделено 7 групп больных.

1. Больные ЦП В с умеренной активностью репликации HBV (HBsAg, анти-HBe, анти-HBc IgM, ДНК-HBV) — 7 чел. (5,7%).

2. Больные ЦП В с низкой активностью репликации HBV (HBsAg, анти-HBe, анти-HBc общие) — 10 чел. (8,2%).

3. Больные ЦП D с активной репликацией HDV (HBsAg, анти-HBe, анти-HBc общие, анти-HDV IgM) — 10 чел. (8,2%).

4. Больные ЦП С (анти-HCV, HCV-RНК) — 36 чел. (29,5%),

5. Больные ЦП В+С и В+С+D — «микст»-инфекция HBV, HCV и HDV — 10 чел. (8,2%).

6. Больные ЦП с маркерами сероконверсии HBV-инфекции (анти-HBs и (или) анти-HBc позитивные) — 27 чел. (22,1%).

7. Больные ЦП без маркеров инфицирования HBV, HDV, HCV — 22 чел. (18,1%).

Сформированные группы несколько различались по возрастному составу (табл. 1). Достоверно ниже средний возраст больных 5 и 7 подгрупп и несколько выше в 4 подгруппе.

Таблица 1

Возраст больных ЦП в различных группах

№группы	Возраст		
	Мин.	Макс.	Средний
1	47	64	52.7±2.3* ⁷
2	29	68	52.9±3.6* ⁷
3	16	66	44.9±5.3
4	33	83	54.1±2.1* ^{5,7}
5	34	68	47.0±3.4
6	23	74	51.4±2.3* ⁷
7	20	68	42.8±2.5

*различия показателя достоверны по отношению к графе, номер которой указан рядом со звездочкой.

По данным анамнеза выявлены определенные различия в частоте и выраженности употребления алкоголя больными различных групп (табл. 2). Величина регулярной алкогольной нагрузки была наибольшей в 5

и 6 группах, где количество больных, отрицающих употребление алкоголя, составило лишь 30 и 40% соответственно, в то время как в 1,3 и 4 группах отказ от употребления алкоголя имел место у 57—66% пациентов.

Выраженность употребления алкоголя больными ЦП

№ группы	Выраженность употребления алкоголя		
	отрицали	умеренная	выраженная
1	4 (57,1%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)
2	5 (50,0%)	4 (40,0%)	1 (10,0%)
3	6 (60,0%)	0	4 (40,0%)
4	24 (66,7%)	6 (16,7%)	6 (16,7%)
5	3 (30,0%)	4 (40,0%)	3 (30,0%)
6	11 (40,7%)	11 (40,7%)	5 (18,5%)
7	11 (50,0%)	3 (13,6%)	8 (36,4%)
Всего	64 (52,4%)	30 (24,6%)	28 (23,0%)

Характеристика основных симптомов и синдромов, выявленных у больных ЦП, представлена в табл. 3. Из данных, приведенных в таблице, следует, что астено-невротический, диспептический и болевой синдромы наблюдались у большинства больных ЦП. При этом астено-невротический синдром был наиболее характерен для больных 1 и 3 групп (100%), диспептический чаще встречался в 3 и 5 группах (70%), болевой синдром выявлялся у всех больных 5 группы. Для 4 группы характерна наиболее низкая частота выявления диспептического (44%) и болевого (48%) синдромов.

Желтушность кожных покровов, или иктеричность склер выявлялись у большинства обследованных, но наиболее часто — в 1 (100%), 7 (90,9%) и 5 (87,5%) группах. Клинические признаки гепатодепрессивного синдрома — телеангиоэктазии и пальмарная эритема — относительно чаще встречались в 3 и 5 группах.

Степень увеличения размеров печени определялась по расположению ее нижнего края относительно уровня реберной дуги. Для большинства больных была характерна умеренная гепатомегалия (не более 5 см ниже края реберной дуги). Более выраженная гепатомегалия чаще встречалась в 5 и 7 группах (40% и 36% соответственно). Спленомегалия выявлена у 50—85%

обследованных. Отечно-асцитический синдром встречался у 30—60% больных.

Были выявлены значительные изменения в биохимических показателях крови, характеризующие активность воспалительного процесса в печени и ее функциональную активность (табл. 4).

У всех больных ЦП определялся синдром цитолиза различной степени выраженности (повышение концентрации билирубина, активности АЛТ и АСТ). Наиболее выраженные нарушения обмена билирубина были в 3, 5 и 7 группах, где гипербилирубинемия выявлялась у 80—95% больных, а средняя концентрация сывороточного билирубина была наиболее высокой. У большинства пациентов отмечалось выраженное повышение активности аминотрансфераз.

У всех обследованных выявлялись признаки мезенхимально-воспалительного синдрома. Наиболее высокие показатели тимоловой пробы были характерны для больных 1, 3 и 5 групп. Частым симптомом ЦП были гипергаммаглобулинемия, выявленная у 75—100 больных, максимально выраженная в 5 и 7 группах.

Показатели, свидетельствующие о наличии гепатодепрессивного синдрома, чаще выявлялись в 5 и 7 группах, где концентрация сывороточных альбуминов и величина протромбинового индекса были наиболее низкими.

Таблица 3

Клинические признаки ЦП в зависимости от выявления маркеров инфицирования HBV, HDV и HCV

Клинические симптомы и синдромы	Частота выявления клинических симптомов и синдромов, %						
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа
Астеноневротический	100.0	70.0±14.5	100.0	86.1±5.8	90.0±9.5	92.6±5.0	90.9±6.1
Диспептический	57.1±18.7	60.0±15.5	70.0±14.5	44.4±8.3	70.0±14.5	44.4±9.6	50.0±10.7
Болевой	85.7±13.2	70.0±14.5	90.0±9.5	48.6±8.5	100.0	81.5±7.5	68.2±9.9
Желтушность	100.0	77.8±13.9	77.8±13.9	48.6±8.5	87.5±11.7	73.7±10.1	90.9±6.1
Телеангиоэктазии	57.1±18.7	60.0±15.5	80.0±12.7	48.6±8.5	90.0±9.5	51.9±9.6	68.2±9.9
Пальмарная эритема	57.1±18.7	60.0±15.5	70.0±14.5	31.4±7.9	90.0±9.5	33.3±9.1	31.8±9.9
Увеличение печени	42.9±18.7	20.0±12.7	20.0±12.7	57.1±8.4	0	40.7±9.5	22.7±8.9
	42.9±18.7	60.0±15.5	70.0±14.5	31.4±7.9	60.0±15.5	29.6±8.8	40.9±10.5
	14.3±13.2	20.0±12.7	10.0±9.5	11.4±5.4	40.0±15.5	29.6±8.8	36.4±10.3
Спленомегалия	85.7±13.2	50.0±15.8	66.7±15.7	72.7±7.8	80.0±12.7	61.5±7.5	76.2±9.3
Отечно-асцитический	28.6±13.2	40.0±15.5	60.0±12.7	44.4±8.3	60.0±15.5	44.4±9.6	59.0±9.3

Таблица 4

Биохимические показатели крови больных ЦШ в зависимости от выявления маркеров инфицирования HBV, HDV и HCV (M±m)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа
Билирубин общий, мкмоль/л	68.3±27.2	68.2±24.2	146.4±51.9	53.1±9.8 * ^{5,7}	227.4±79.4	88.1±22.6	128.8±29.3
Билирубин прямой, мкмоль/л	44.2±25.3	39.5±19.1	90.8±39.8	31.7±8.4 * ^{5,7}	171.5±62.1	56.1±19.3	72.1±17.5
АлАТ, Ед/л	135.5±45.6	102.0±22.5	112.2±39.9	59.1±6.5 * ⁷	115.8±32.6	60.8±11.7 * ⁷	105.8±15.3
АсАТ, Ед/л	94.5±23.4	87.6±20.4	91.0±19.7	50.8±6.5 * ⁷	32.5±22.1	56.0±8.4 * ⁷	90.1±12.7
Тимоловая проба, Ед	18.2±7.6	8.2±1.8	17.0±6.5	8.2±1.4	13.4±2.8* ⁶	6.8±0.9	7.9±1.3
Сулемовая проба, мл	1.32±0.3	1.4±0.2	1.38±0.16* ⁶	1.6±0.1	2.1±0.5	1.8±0.12	1.9±1.3
Общий белок, г/л	82.1±6.6	69.8±3.3* ⁵	69.3±3.4* ⁵	73.8±1.6	79.3±3.0	73.3±1.8	74.1±1.7
Альбумины, %.	45.2±5.6	49.6±3.1	46.5±3.9	49.5±2.7	44.0±6.0	47.6±2.3	43.2±2.6
Гамма-глобулины, %	31.1±7.5	28.8±3.1	30.7±4.7	32.1±2.9	33.7±5.4	26.4±1.9	38.0±4.0
Протромбиновый инд., %	67.0±2.0	81.0±1.4	73.2±2.6* ^{5,7}	76.1±5.6* ^{5,7}	54.7±1.3* ⁶	72.3±3.9	57.0±5.8* ³

* различия показателя достоверны по отношению к графе, номер которой указан рядом со звездочкой

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что у большинства обследованных больных ЦП (59,8%) были выявлены маркеры вирусов гепатитов В, С и D. При этом наиболее частым было носительство маркеров HCV инфекции. Кроме того, у 22,1% больных (6 группа) выявлены признаки перенесенного ВГ В (анти-HBs и (или) анти-HBc общие), что позволяет предположить роль HBV в качестве пускового фактора развития или прогрессирования ЦП. Таким образом, у 79,9% больных ЦП можно предположить вирусную природу заболевания. Полученные нами данные соответствуют результатам других исследований, где также показана высокая частота определения маркеров ВГ у больных ЦП [8]. У 18,1% больных маркеры вирусных гепатитов не определялись. Отрицать вирусную этиологию у этих больных или участие вирусов в патогенезе ЦП не представляется возможным, т.к. необходимо применение ПЦР и исследование маркеров ВГ в печеночных биоптатах.

В ходе исследования выяснилось, что алкоголь относительно часто употребляли больные как с маркерами ВГ, так и без них. Очевидно, что одним из факторов прогрессирования ЦП является алкоголь. Вирусно-алкогольные ЦП протекают особенно тяжело, и для них характерна более частая трансформация в первичную гепатокарциному (ПГК) [11, 12].

Проведенные исследования позволили установить некоторые клинические различия в течении ЦП в зависимости от их этиологических особенностей. Выраженная активность ЦП В чаще встречалась при наличии признаков активной репликации HBV. Литературные данные также свидетельствуют, что более выраженная активность ЦП выявляется у больных с маркерами активной репликации HBV [10,15]. Кроме того, активная репликация HBV повышает риск развития ПГК [14].

Большинство больных ЦП D имели высокую активность болезни, о чем свидетельствуют выраженная гепато- и спленомегалия, желтуха, высокие показатели цитолитического, мезенхимально-воспалительного и гепатодепрессивного синдромов. Сообщения о неблагоприятном течении ЦП D имеются и в литературе [2, 7].

Наиболее неблагоприятным течением отличались ЦП-«микст», особенно те варианты, при которых выявляются одновременно маркеры инфицирования HBV, HCV и HDV. У большинства больных группы имели место высокая активность воспалительного процесса, значительные и стойкие признаки гепатодепрессивного синдрома. В литературе имеются сведения о том, что одновременное выявление HBsAg и анти-HCV существенно повышает риск развития ПГК [11, 13].

Для ЦП С были характерны минимальная и умеренная активность болезни, реже чем у больных других подгрупп встречалась желтуха, был слабо выражен синдром цитолиза, однако степень выраженности мезенхимально-воспалительного и гепатодепрессивного синдромов была значительной. Причины частого развития ЦП при HCV-инфекции при относительно небольшой активности воспалительного процесса в печени недостаточно ясны [7]. Признаки ЦП становятся очевидными чаще всего к 20—21 году заболевания HCV-инфекцией [3]. Вероятно, поэтому средний возраст больных этой группы был более высоким.

У больных ЦП с маркерами сероверсии HBV-инфекции наблюдалась преимущественно минимальная и умеренная активность болезни, чаще наблюдалась умеренная желтуха, были умеренно нарушены функциональные пробы печени, характерна их положительная динамика на фоне лечения.

У больных ЦП без маркеров ВГ наблюдалась умеренная и высокая активность заболевания с выраженными «печеночными» биохимическими синдромами, в т.ч. и со значительной гипергаммаглобулинемией, часто встречались спленомегалия и отечно-асцитический синдром. Возможно, в данную группу вошли больные, у которых ЦП развился как следствие аутоиммунных гепатитов, воздействия алкоголя или других токсических факторов.

Выводы

1. Установлено, что у больных ЦП маркеры инфицирования HBV, HCV и HDV выявляются в 82% случаев.

2. У обследованных больных наиболее часто встречались ЦП с маркерами HCV.

3. Отмечено более тяжелое течение циррозов печени с маркерами сочетаний HBV/ HCV и HBV/ HDV/ HCV, а также с активной репликацией HBV, HDV.

4. Относительно более благоприятное течение имели циррозы печени с маркерами сероконверсии HBV и маркерами HCV.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкова И.Е., Никитин И.Г., Сторожак Г.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень. — 2001. — № 5. — С. 7—12.

2. Логинов А.С., Раевский С.Д. Оценка заболеваемости и этиологической структуры острых и хронических вирусных гепатитов на территории Республики Саха (Якутия) // Вопросы вирусологии. — 2004. — № 1. — С. 20—32.

3. Лопаткина Т.Н. Клиника гепатита С // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. Информационный бюллетень. — 1997. — № 1. — С. 12—16

4. Мараховский Ю.Х. Возможности совершенствования специализированной гастроэнтерологической помощи в Беларуси // Здоровье охранение. — 1998. — № 6. — С. 33—36.

5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. — М.: Медицина, — 1993. — 544 с.

6. Сторожак Г.И., Никитин И.Г. Хронические вирусные заболевания печени — системные инфекции? // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70, — №5. — С.80—82.

7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты — СПб.: ТЕЗА. 1998. — 325 с.

8. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных гепатитов и алкогольных заболеваний печени// Клиническая медицина. — 2002. — № 3. — С. 15—19.

9. Хазанов А.И., Джонашия Е.А., Некрасова Е.А. Причины смерти и смертность при заболеваниях органов пищеварения в Российской Федерации и Европейских странах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — № 1. — С. 14—19.

10. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В., Крыжановская С.И. Течение и исходы цирроза печени, этиологически связанного с вирусом гепатита В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1993. — № 2. — С. 51—55.

11. Alberti A., Pontisso P., Chemello L., et al. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, № 1—P. 38—41.

12. Cromie S.L., Jenkins P.L., Bowden D.S., Dudley F.J. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatic activity and viral titer // Hepatology. — 1996. — Vol. 25. — P. 821—827.

13. Georg M.Lauer, Bruce D. Walker. Hepatitis C Virus infection// New England Journal of Medicine. — 2001. — Vol. 345. — P. 41—52.

14. Hwai Yang, Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma // New England Journal of Medicine. — 2002. — Vol. 347. — P. 168—174.

15. Realdi G., Fattovich G., Hadziyannis S., et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study// Hepatology. — 1994. — Vol. 21. — № 4 — P. 656—666.

Поступила 10.10.2004

УДК 616.33.- 002.44: 615.242

АНТИСЕКРЕТОРНАЯ ТЕРАПИЯ И АКТИВНОСТЬ ПЕРИУЛЬЦЕРОЗНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Э.Н. Платошкин, Е.И. Михайлова, Ю.В. Крылов, В.С. Беляковская

Гомельский государственный медицинский университет
Витебский государственный медицинский университет
Гомельская городская клиническая больница № 2

Трижды на фоне стандартной схемы противоязвенной терапии (омепразол, амоксициллин, трихопол) группа из 29 больных с пептическими язвами желудка исследовалась эндоскопически со взятием биопсии и постановкой уреазного теста на присутствие Hp. Установлено, что проводимое лечение снижает активность периульцерозного воспаления тем выраженнее, чем длительней курс проводимой терапии.

Ключевые слова: пептическая язва желудка, *Helicobacter pylori*, активность периульцерозного воспаления.