

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.36-002-022.6-036.1-036.22

М.Г. Авдеева¹, М.И. Кулбужева¹, А.А. Ганжа¹, О.В. Запашная², Н.В. Черникова², Е.И. Колодько², Л.П. Столярова¹, Хусен Я. Добриев¹, Хасан Я. Добриев¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация

²Специализированная клиническая инфекционная больница, Краснодар, Российская Федерация

Клинико-эпидемиологическая характеристика цирроза печени HCV-этиологии на ранних стадиях его формирования

Обоснование. В настоящее время отмечена тенденция к значительному росту заболеваемости вирусными циррозами печени, представляющими собой важную медицинскую и социальную проблему.

Цель исследования — уточнение клинико-эпидемиологических характеристик цирроза печени HCV-этиологии на ранних стадиях формирования для повышения качества диагностики на примере пациентов краевого гепатологического центра г. Краснодара (ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница»).

Методы. В гепатологическом центре в 2018 г. прошли обследование и получили лечение 1307 пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии. Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения 153 пациентов с циррозом печени вирусной C-этиологии, имеющих репликацию HCV; из исследования исключены пациенты с микст-этиологией цирроза. Среди наблюдаемых участников женщин было 89 (58,2%), мужчин — 64 (41,8%). Средний возраст пациентов составил $53,5 \pm 0,93$ года. В соответствии с классификацией цирроза печени по Чайлд-Пью, класс A (I) диагностирован у 92 (60,1%) человек, класс B (II) — у 53 (34,6%).

Результаты. В 59,5% случаев вирусное поражение печени впервые выявлялось на стадии исхода в цирроз. У 1/3 (32,5%) пациентов диагноз цирроза печени был установлен в год обращения, еще в 27% — в течение первых трех лет с момента обнаружения маркеров гепатита C. Менее чем у 1/5 (18,3%) больных от момента выявления маркеров гепатита C до диагностики цирроза печени прошло от 9 до 24 лет. В течение трехлетнего периода наблюдения прогрессирование цирроза с переходом в следующую стадию произошло в 6,5% случаев. У жителей Краснодарского края ведущим эпидемиологическим фактором как при монофакторном эпидемиологическом анамнезе, так и при многофакторности практически с одинаковой частотой предполагаемой причиной инфицирования явились оперативные вмешательства (43–45%). С высокой частотой возможным фактором инфицирования указывается протезирование и санация зубов, а также гемотрансфузии. Такие факторы, как наркомания, роды, татуировки, производственная травма у медицинских работников, аборт, регистрировались в единичных случаях. В ранней диагностике компенсированного цирроза класса A диагностическое значение имеют повышенное содержание аланин- и аспартатаминотрансфераз, нерезкое возрастание уровня альфа-фетопroteина, прямого билирубина, умеренное снижение протромбинового индекса и тромбоцитов, расширение диаметра воротной (v. portae) и селезеночной (v. lienalis) вен до пограничных с верхней границей нормы значений при увеличении размеров селезенки, расширение вен пищевода, развитие начальной стадии печеночной энцефалопатии. Следует принимать во внимание присутствие у 12% больных внепеченочных проявлений.

Заключение. Несмотря на высокую инфицированность населения вирусом гепатита C, часто имеет место поздняя диагностика поражения печени, что отчасти связано с несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью. С другой стороны, широкое внедрение обязательной диспансеризации приводит к активному выявлению больных. Для своевременной диагностики необходимо учитывать наличие в анамнезе факторов риска инфицирования гепатитами, обращать внимание на отклонения биохимических показателей крови, данные ультразвукового исследования и фиброэластографии.

Ключевые слова: гепатит C, цирроз печени, факторы риска, эпидемиология, диагностика.

Для цитирования: Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Ганжа А.А., Запашная О.В., Черникова Н.В., Колодько Е.И., Столярова Л.П., Добриев Хусен Я., Добриев Хасан Я. Клинико-эпидемиологическая характеристика цирроза печени HCV-этиологии на ранних стадиях его формирования. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(5-6): 220-228. DOI: <https://doi.org/10.17816/1560-9529-2019-24-5-6-220-228>

M.G. Avdeeva¹, M.I. Kulbuzheva¹, A.A. Ganzha¹, O.V. Zapashnyaya², N.V. Chernikova², E.I. Kolodko², L.P. Stolyarova¹, Husen Y. Dobriev¹, Hasan Y. Dobriev¹

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²Specialized Clinical Hospital of Infectious Diseases, Krasnodar, Russian Federation

Clinical and epidemiological characteristics of hepatic cirrhosis of hepatitis C virus etiology in the early stages of its formation

Background. Currently, the incidence of viral cirrhosis of the liver increases significantly, presenting an essential medical and social problem. This study aimed to clarify the clinical and epidemiological characteristics of hepatic cirrhosis of hepatitis C virus (HCV) etiology in the early stages of formation to improve the quality of diagnosis using a sample of patients from the regional hepatological center in Krasnodar (Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital).

Methods. In 2018, 1,307 patients with liver diseases of viral etiology were examined and treated at the hepatological center. A retrospective analysis of the monitoring results of 153 patients with hepatic cirrhosis of viral C etiology with HCV replication was performed; patients with mixed etiology of cirrhosis were excluded from the study. The enrolled participants included 89 women (58.2%) and 64 men (41.8%). The average age of the patients was 53.5 ± 0.93 years. In accordance with the

Child–Pugh classification of hepatic cirrhosis, class A (I) was diagnosed in 92 (60.1%) patients, and class B (II) was revealed in 53 (34.6%) patients.

Results. In 59.5% of cases, viral liver damage was first detected at the stage of outcome to cirrhosis. In 1/3 (32.5%) of the patients, the diagnosis of hepatic cirrhosis was established in the year of visit, and in another 27%, it was established during the first three years from the date of detection of hepatitis C markers. In less than 1/5 (18.3%) of the patients, 9–24 years have passed from the discovery of hepatitis C markers to the establishment of hepatic cirrhosis. During the three-year follow-up period, the progression of cirrhosis with the transition to the next stage occurred in 6.5% of cases. In residents of Krasnodar Territory, among the leading epidemiological factors, including a monofactor epidemiological history and multifactorial nature with almost the same frequency, the alleged cause of infection was surgery (43%–45%). Prosthetics, dental sanitation, and blood transfusion were indicated as possible infection factors with high incidence. Factors, such as drug addiction, childbirth, tattoos, occupational injuries in medical personnel, and abortions, were recorded in isolated cases. In the early diagnostics of compensated class A cirrhosis, the increased contents of alanine and aspartate aminotransferases showed diagnostic value. Mild increases in the levels of alpha-fetoprotein and direct bilirubin, moderate decreases in prothrombin index and platelets, dilation in the diameter of the portal (v. portae) and splenic (v. lienalis) veins to borderline values with an upper limit of norm with an increased size of the spleen, and esophageal varices, and development of the initial stage of hepatic encephalopathy were also noted. The presence of extrahepatic manifestations in 12% of the patients should be considered.

Conclusion. Despite the high infection rate of the population with hepatitis C virus, late diagnostics of liver damage often occurred, and this finding is partly due to the late action of patients in seeking medical help. On the other hand, the widespread introduction of mandatory medical examination led to the active identification of sick people. For timely diagnosis, the presence of a history of risk factors for hepatitis infection must be considered, and attention must be focused on the abnormalities of blood biochemical parameters, ultrasound, and fibrogastroduodenoscopy data.

Key words: hepatitis C, liver cirrhosis, risk factors, epidemiology, diagnosis.

For citation: Avdeeva M.G., Kulbuzheva M.I., Ganzha A.A., Zapashnyaya O.V., Chernikova N.V., Kolodko E.I., Stolyarova L.P., Dobrev Husen Ya., Dobriev Hasan Ya. Clinical and epidemiological characteristics of hepatic cirrhosis of hepatitis C virus etiology in the early stages of its formation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(5-6): 220–228. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/1560-9529-2019-24-5-6-220-228>

Обоснование

Цирроз печени как терминальное осложнение хронического заболевания печени представляет собой важную медицинскую и социальную проблему [1, 2]. Реальная распространенность цирроза печени в мире не так хорошо известна, но, по данным ряда авторов, может превышать 1% [3, 4]. Эпидемиология заболеваний печени широко изучалась в ряде развитых стран Европы и Америки [5, 6]. В настоящее время отмечена тенденция к значительному росту заболеваемости вирусными циррозами печени [7]. Согласно результатам мета-анализа, через 20 лет после инфицирования гепатотропными вирусами в среднем у 16% больных формируется цирроз печени; предполагается, что исход в цирроз, связанный с вирусным поражением, за следующие 20 лет удвоится [7, 8].

Летальность от цирроза печени определена как одна из 20 главных причин смерти в мире в 2017 г. В Европе ежегодно регистрируется почти 170 000 случаев смерти, связанных с циррозом печени, что составляет 1,8% всех причин смерти [9]. В России за последний десятилетний период наблюдения отмечены значительные случайные колебания уровня смертности от заболеваний печени, летальность от цирроза печени находится на 7-м месте, составляя 2% (47,2 тыс.) всех случаев смерти в год [10].

Позднее обращение за медицинской помощью, поступление пациентов в стационар в тяжелом состоянии, а также наличие сопутствующей патологии значительно увеличивает риск летального исхода данной категории пациентов [10, 11].

Основными этиологическими факторами и предикторами летального исхода цирроза печени являются гепатотропные вирусы В, С, D и употребление алкоголя [11, 12]. Доля цирроза печени в исходе хронических гепатитов В, С, В + D колеблется от 10 до 23,5% всех циррозов печени [13]. В развитых странах основными причинами развития цирроза печени становятся алкоголь и вирус гепатита С [14, 15]. Сочетанное воздействие алкоголя и хронического воспаления HCV-этиологии приводит к более интенсивному поражению печени [16]. В США вирусный гепатит С является лидирующей причиной формирования цирроза печени, достигнув 26% [17]. В России в этиологической структуре цирроза печени (кроме алкогольного) вирусные гепатиты В и С составляют 73,3%, из которых на хронический гепатит С приходится 58,2% [8].

Клиническое течение цирроза печени определяется не только лежащей в его основе этиологией, но и сопутствующими факторами риска, на которые оказывает влияние как географический, так и культурный фон [16, 18]. Показано,

что вероятность развития цирроза печени значительно выше у тех, кто заразился вирусом гепатита С (hepatitis C virus, HCV) в старшем возрасте; у пациентов, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека, вирусом гепатита В или злоупотребляющих алкоголем [7, 17, 19, 20]. При этом установлено, что употребление алкоголя при сочетанном инфицировании вирусами гепатита В и С у женщин приводит к более быстрому развитию цирроза печени по сравнению с мужчинами.

В наших предыдущих исследованиях показано, что при хронических вирусных микст-гепатитах прогрессированию процесса с трансформацией в цирроз печени способствует репликация более чем одного типа вируса гепатита, в большей степени одновременная репликация вирусов HBV + HDV, а также монорепликация вируса HDV [21]. При анализе распределения генотипов установлены гендерные особенности: женщины были чаще инфицированы вирусом гепатита С генотипа 1в, мужчины — генотипом 3а, что, возможно, связано с преимущественными путями заражения: искусственный путь у женщин и внутривенное введение наркотиков у мужчин [22].

В ряде исследований была продемонстрирована связь генотипа HCV с преимущественным путем инфицирования: 1а и 1в — половой и парентеральные пути; 3а — искусственные пути (введение психоактивных веществ, нанесение татуировок). Высказывается предположение, что клинические проявления HCV-инфекции чаще имеют место у больных, инфицированных при введении наркотиков. При инфицировании в результате медицинских вмешательств, нанесения татуировок, половых и бытовых контактов заболевание чаще протекает бессимптомно [23].

Появление в практике инфекциониста различных схем противовирусной терапии гепатита С, расширение показаний и возможностей к ее назначению приводит в последние годы к активному охвату больных противовирусным лечением. При этом особого внимания требует диагностика стадии активности процесса и выявление начальных проявлений цирроза.

Целью исследования явилось уточнение клинико-эпидемиологических характеристик цирроза печени HCV-этиологии на ранних стадиях формирования для повышения качества диагностики на

примере пациентов краевого гепатологического центра г. Краснодара (ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница»).

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ медицинских карт стационарного наблюдения 153 пациентов, проходивших стационарное лечение в гепатологическом центре ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Краснодара в 2018 г. с диагнозом «Цирроз печени вирусной С-этиологии», имеющих репликацию HCV.

Критерии соответствия

Из исследования исключены пациенты с микст-этиологией цирроза.

Методы регистрации исходов

В гепатологическом центре г. Краснодара (ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница») в 2018 г. прошли обследование и получили лечение 1307 пациентов с заболеваниями печени вирусной этиологии. Острый вирусный гепатит диагностирован у 122 человек, из них с острым гепатитом С было 79 (64,8%). По поводу хронического вирусного гепатита лечение получали 734 пациента, из них хронический гепатит HCV-этиологии имел место у 545 (74,3%). Цирроз печени вирусной этиологии диагностирован у 451 (34,5%) пациента, при этом в исходе HCV-инфекции — у 338, что составило 74,9% ко всем вирусным циррозам.

Этиологический диагноз устанавливался с помощью методов полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, качественного и количественного исследования в амплификаторах ROTOR-GENE Q (QIAGEN, Германия) и CFX-1000 (Bio-Rad, США) в режиме реального времени. Качественное определение проводилось на тест-системах «АмплиСенс HCV-FL» (Россия). Для количественного определения использованы тест-системы «Реал Бест ВГС» (Вектор-Бест, Россия), с аналитической чувствительностью от 15 МЕ/мл (при работе с 1 мл). Генотипирование РНК HCV осуществлялось на тест-системах «АмплиСенс HCV-1/2/3-FL», «Реал Бест 1/2/3».

Пациентам проводились стандартные общеклинические, биохимические исследования, ультразвуковое исследование органов брюшной по-

лости, фиброгастродуоденоскопия, эластография печени и в ряде случаев прицельная пункционная биопсия печени.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с помощью программы Statistica 12.5.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В общей выборке пациентов ($n = 1307$) преобладали больные с хроническим поражением печени, вызванным вирусом гепатита С: на стадии хронического гепатита С — 41,7%, на стадии цирроза — 25,9%. При определении класса тяжести цирроза в исходе гепатита С по шкале Чайлд-Пью в общей выборке (338 пациентов с циррозом печени) класс А был диагностирован у 190 (56,2%) человек, класс В — у 127 (37,6%), класс С — у 21 (6,2%). Низкий процент больных с тяжелым декомпенсированным циррозом связан с организацией оказания медицинской помощи и направлением их в многопрофильный стационар. Среди госпитализированных пациентов с циррозом печени женщины составили 52,5%, мужчины — 47,5%; в большинстве случаев (68,1%) пациенты относились к старшим возрастным группам, т.е. были старше 50 лет.

В группе исследования среди 153 наблюдаемых пациентов женщин было 89 (58,2%), мужчин — 64 (41,8%). Средний возраст пациентов составил $53,5 \pm 0,93$ года. Всем больным был установлен окончательный диагноз: «Цирроз печени вирусной С-этиологии», в том числе в 55% случаев определен генотип 1 HCV, в 42% — генотип 3, в 3% — генотип 2. В общей выборке больных с хроническим гепатитом С также наблюдалось преобладание (59%) HCV генотипа 1, генотип 3 определен в 32%, генотип 2 — в 9% случаев. Меньший процент циррозов печени, вызванных HCV генотипа 2, можно объяснить более поздним попаданием в популяцию вируса этого генотипа. Уровень вирусной нагрузки РНК HCV находился в пределах 10^5 – 10^7 МЕ/мл.

В соответствии с классификацией цирроза печени по Чайлд-Пью, больных с компенсированным циррозом класса А было 92 человека, что составляет 60,1%; большинство из них женщины — 56 (60,8%) человек. Субкомпенсированный цирроз печени класса В диагностирован у 53 (34,6%)

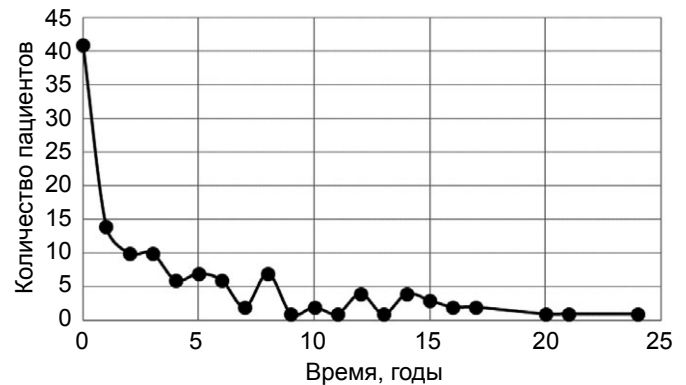


Рис. 1. Число выявленных больных с циррозом печени HCV-этиологии.

человек, из них женщин 29 (54,7%). Больных циррозом печени в стадии декомпенсации класса С по Чайлд-Пью было 8 (5,3%) человек, женщин и мужчин поровну — по 4 человека. Генотипы 1, 3 и 2 встречались одинаково часто при компенсированном и субкомпенсированном циррозе.

В большинстве случаев ($59,5 \pm 4,37\%$) пациенты обращались за медицинской помощью уже на стадии исхода вирусного гепатита в цирроз печени. Так, в $32,5 \pm 4,17\%$ случаев диагноз цирроза печени был установлен в год первого обращения, в $27,0 \pm 3,95\%$ — в течение первых трех лет с момента выявления маркеров гепатита С (рис. 1); в период от 4 до 8 лет наблюдения — еще у $22,2 \pm 3,70\%$. От 9 до 24 лет от первого выявления маркеров гепатита до постановки диагноза цирроза печени прошло у $18,3 \pm 3,44\%$ пациентов, при этом прогрессирование цирроза с переходом в следующую стадию произошло в $6,35 \pm 2,17\%$ случаев в течение 3 лет наблюдения.

Исследование биохимических показателей при компенсированном циррозе класса А на фоне продолжающейся репликации вируса гепатита С показало повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем на 3 нормы (табл. 1), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) — на 2,5 нормы, рост показателей альфа-фетопротейна, прямого билирубина, а также умеренное снижение протромбинового индекса и тромбоцитов. При этом содержание АЛТ было достоверно ($p < 0,01$) выше, чем при субкомпенсированном циррозе.

При циррозе класса В отмечалось достоверное нарастание, против предыдущей стадии, уровня альфа-фетопротейна, щелочной фосфатазы,

Таблица 1

Показатели крови и данные ультразвукового исследования печени в зависимости от класса тяжести цирроза в исходе гепатита С по шкале Чайлд-Пью ($M \pm m$)

Показатель	Класс А	Класс В	Достоверность различий, p
Альфа-фетопrotein	$11,47 \pm 1,496$	$32,76 \pm 8,783$	$< 0,05$
Аланинаминотрансфераза, ед/л	$133,58 \pm 9,351$	$92,62 \pm 8,225$	$< 0,01$
Аспаратаминотрансфераза, ед/л	$106,12 \pm 7,515$	$111,46 \pm 8,141$	—
Гамма-глутамилтранспептидаза, ед/л	$101,39 \pm 12,535$	$108,26 \pm 17,847$	—
Щелочная фосфатаза, ед/л	$110,07 \pm 5,886$	$140,29 \pm 11,103$	$< 0,05$
Холестерин, ммоль/л	$3,82 \pm 0,146$	$3,39 \pm 0,177$	—
Общий билирубин, мкмоль/л	$19,35 \pm 1,591$	$34,28 \pm 6,752$	$< 0,05$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$8,31 \pm 0,965$	$14,52 \pm 3,225$	—
Общий белок, г/л	$77,24 \pm 1,393$	$74,86 \pm 1,783$	—
Альбумин, г/л	$41,69 \pm 0,607$	$36,01 \pm 1,513$	$< 0,001$
Креатинин, мкмоль/л	$78,36 \pm 3,186$	$76,27 \pm 4,103$	—
Мочевина, ммоль/л	$8,78 \pm 2,632$	$9,13 \pm 4,231$	—
Протромбиновый индекс	$74,55 \pm 1,759$	$58,76 \pm 2,504$	$< 0,001$
Эритроциты (RBC), $\cdot 10^{12}$ клеток/л	$4,65 \pm 0,070$	$4,21 \pm 0,095$	—
Гемоглобин (Hb), г/л	$140,81 \pm 2,121$	$126,63 \pm 4,266$	$< 0,01$
Лейкоциты (WBC), $\cdot 10^9$ клеток/л	$5,41 \pm 0,197$	$6,62 \pm 1,321$	—
Тромбоциты (PLT), $\cdot 10^9$ клеток/л	$113,75 \pm 5,290$	$88,18 \pm 8,338$	$< 0,05$
Gran, абс., $\cdot 10^9$ клеток/л	$4,23 \pm 1,319$	$8,10 \pm 4,618$	—
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$13,13 \pm 1,401$	$17,24 \pm 2,905$	—
<i>Vena portae</i> , диаметр, мм	$12,59 \pm 0,251$	$13,98 \pm 0,424$	$< 0,01$
<i>Vena lienalis</i> , диаметр, мм	$7,92 \pm 0,207$	$9,69 \pm 0,499$	$< 0,01$

общего билирубина ($p < 0,05$) и снижение таких показателей, как альбумин, протромбиновый индекс ($p < 0,001$, критерии классификации), гемоглобин, тромбоциты (см. табл. 1). Содержание АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы и прямого билирубина было повышено на всех стадиях и достоверно не отличалось при компенсированной и субкомпенсированной стадиях процесса.

Ультразвуковое исследование органов желудочно-кишечного тракта выявляло расширение диаметра воротной (*v. portae*) и селезеночной (*v. lienalis*) вен, достоверно ($p < 0,01$) более выраженное на стадии субкомпенсации; увеличение размеров селезенки. При фиброгастроудоденоскопии варикозное расширение вен пищевода 2-й степени чаще регистрировалось при субкомпенсированном циррозе (класс В) и определялось в 9% случаев. При этом у пациентов с компенсированным циррозом класса А выявлялись все степени варикозного расширения вен пищевода, включая 3-ю, создавая угрозу развития кровотечений.

При компенсированном циррозе класса А в 82,7% случаев у пациентов отмечалась печеночная энцефалопатия I стадии, у 12% присутствовали внепеченочные проявления в виде криоглобулинемии, геморрагического васкулита, поздней кожной порфирии (рис. 2). При субкомпенсированном циррозе класса В частота регистрации печеночной энцефалопатии возрастала до 98,3%, причем в половине случаев имела место II стадия процесса. На этой стадии цирроза регистрировались асцит (11,9%), кровотечение из вен пищевода, внепеченочные проявления определены у 4,5% больных (см. рис. 2).

Основные результаты исследования

Результатом обследования стало установление стадии активности процесса, диагностика осложнений, определение показаний к проведению противовирусной терапии и выбор схемы лечения. Противовирусная терапия была начата в условиях стационара 22,4% пациентов.

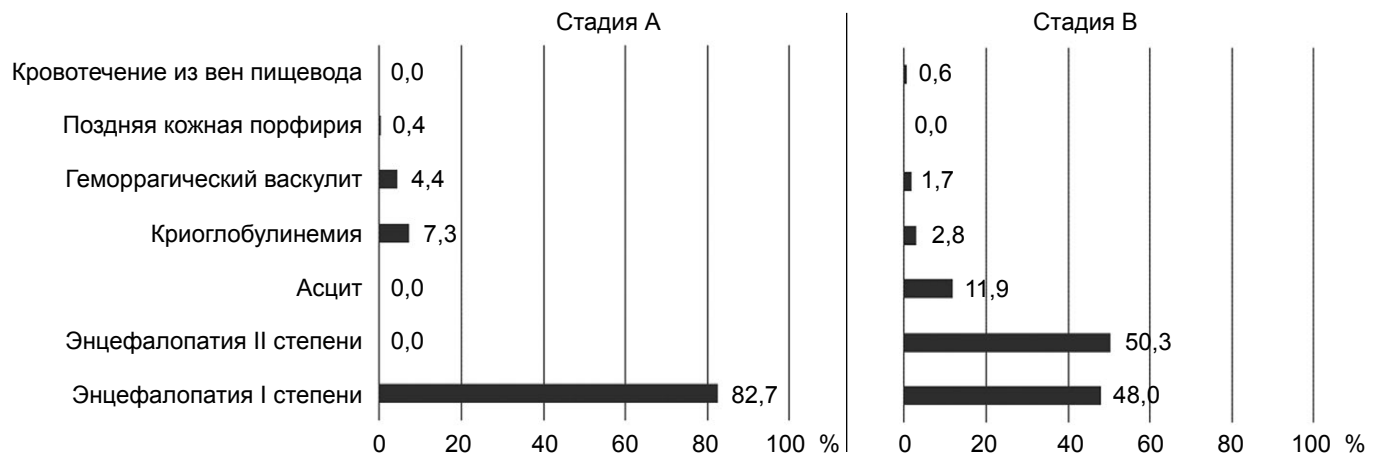


Рис. 2. Осложнения цирроза печени HCV-этиологии при компенсированной (класс А) и субкомпенсированной (класс В) тяжести по шкале Чайлд-Пью.

При ретроспективном анализе эпиданамнеза у пролеченных пациентов 46 (30,1%) из них указывали только на один вероятный фактор (монофакторность), который явился возможной причиной заражения. Напротив, 107 (69,9%) человек в качестве вероятной причины инфицирования называли несколько эпидемиологически значимых факторов (многофакторность).

Анализ монофакторного эпиданамнеза показал, что вероятными причинами инфицирования становились артифициальные факторы, связанные с инвазивными лечебными процедурами (табл. 2). Наиболее частой ($45,7 \pm 7,34\%$) возможной причиной, на которую указывали пациенты, были оперативные вмешательства, в 1/3 ($37,0 \pm 7,12\%$) случаев маркеры гепатита были обнаружены после протезирования или санации зубов. Возможной причиной инфицирования считали также роды ($13,0 \pm 4,97\%$) и гемотрансфузию ($4,3 \pm 3,01\%$). У пациентов с монофакторным эпиданамнезом преимущественно регистрировалась компенсированная стадия цирроза печени (класс А по Чайлд-Пью), диагностированная в первый год наблюдения (в группе преобладали мужчины — 54,3%).

Таблица 2

Частота встречаемости (F) эпидемиологических факторов при монофакторном эпиданамнезе у пациентов с циррозом печени HCV-этиологии

Эпидемиологический фактор	F ± M, %
Оперативные вмешательства	45,7 ± 7,34
Санация зубов, протезирование	37,0 ± 7,12
Роды	13,0 ± 4,97
Гемотрансфузии	4,3 ± 3,01

Многофакторный эпидемиологический анамнез был довольно многообразен: у одного и того же пациента в анамнезе отмечалось от 2 ($33,3 \pm 4,15\%$) до 4 ($8,3 \pm 2,41\%$) вероятных факторов — протезирование и санация зубов, гемотрансфузии, наркомания в прошлом, роды, татуировки и др. (рис. 3) В этой группе большинство составили женщины — 68 ($63,5 \pm 4,65\%$), мужчин было 39 ($36,4 \pm 4,65\%$).

Как и при монофакторном эпиданамнезе, наиболее частыми предполагаемыми причинами инфицирования являлись оперативные вмешательства и протезирование/санация зубов, которые встречались в $42,9 \pm 2,98$ и $20,0 \pm 2,41\%$ случаев соответственно. Следует отметить, что у ряда пациентов имели место многократные оперативные вмешательства и инвазивные медицинские процедуры. Чаще присутствовал такой фактор, как гемотрансфузии ($16,0 \pm 2,21\%$). Другие факторы (наркомания, татуировки, роды, аборты, производственные травмы у медицинских работников)

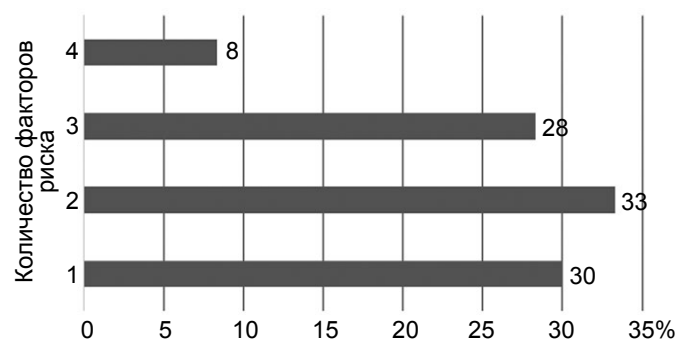


Рис. 3. Доля пациентов с различным числом факторов риска инфицирования HCV среди больных циррозом печени.

Таблица 3

Частота встречаемости (F) эпидемиологических факторов у пациентов с циррозом печени HCV-этиологии при многофакторном эпиданамнезе

Эпидемиологический фактор	F ± m, %
Оперативные вмешательства	42,9 ± 2,98
Протезирование и санация зубов	20,0 ± 2,41
Гемотрансфузия	16,0 ± 2,21
Роды	8,4 ± 1,67
Наркомания	4,7 ± 1,28
Татуировки	4,7 ± 1,28
Аборты	1,8 ± 0,81
Производственная травма у медработника	1,5 ± 0,72

указывались в единичных случаях (табл. 3). Частота регистрации различных эпидфакторов была одинаковой при компенсированном и субкомпенсированном классах цирроза печени.

Обсуждение

За годы отсутствия эффективной и доступной терапии на фоне высокой заболеваемости произошел существенный рост числа больных гепатитом С с постепенным прогрессированием процесса и переходом его в стадию цирроза печени. В настоящее время в структуре пациентов, обращающихся за медицинской помощью и нуждающихся в стационарном лечении в условиях гепатологического центра, 1/3 (34,5%) составляют больные с циррозом печени вирусной этиологии. У подавляющего большинства (74,9%) цирроз печени развился в исходе HCV-инфекции.

По сообщениям Всемирной организации здравоохранения, подавляющее большинство пациентов (78,1%) с циррозом печени обращаются за медицинской помощью только через год после прогрессирования заболевания [19, 24], при этом число лиц трудоспособного возраста составляет не менее 50% [11]. По нашим данным, среди пациентов преобладают (68,1%) люди старше 50 лет, средний возраст $53,5 \pm 0,93$ года. В большинстве случаев (59,5%) впервые вирусное поражение печени устанавливалось на стадии исхода в цирроз при выявлении маркеров вируса гепатита С во время планового обследования по поводу сопутствующей патологии. Только 1/5 часть (18,3%) больных находилась на диспансерном наблюдении, и от момента выявления маркеров гепатита

до диагностики цирроза прошло от 9 до 24 лет. Первое обращение нередко происходило при выраженном фиброзе: так в течение трехлетнего периода наблюдения прогрессирование цирроза с переходом в следующую стадию происходило в 6,5% случаев.

В ранней диагностике компенсированного цирроза класса А необходимо обращать внимание на сохраняющийся повышенный уровень АЛТ и АСТ, нерезкое возрастание уровня альфа-фетопротеина, прямого билирубина, умеренное снижение протромбинового индекса и тромбоцитов, расширение диаметра *v. portae* и *v. lienalis* до пограничных с верхней границей нормы значений при увеличении размеров селезенки. Расширение вен пищевода, развитие начальной стадии печеночной энцефалопатии также служат диагностическими признаками компенсированного цирроза печени. Следует обращать внимание на присутствие у 12% больных внепеченочных проявлений.

У жителей Краснодарского края ведущим эпидемиологическим фактором как при монофакторном эпидемиологическом анамнезе, так и при многофакторности практически с одинаковой частотой предполагаемой причиной инфицирования явились оперативные вмешательства (43–45%). С высокой частотой возможным фактором инфицирования указываются протезирование и санация зубов, а также гемотрансфузии. Такие факторы, как наркомания, роды, аборты, татуировки, производственные травмы у медицинских работников, регистрировались в единичных случаях. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов [25].

Заключение

Несмотря на высокую инфицированность населения вирусом гепатита С, часто имеет место поздняя диагностика поражения печени, что отчасти связано с несвоевременным обращением пациентов за медицинской помощью. С другой стороны, широкое внедрение обязательной диспансеризации приводит к активному выявлению больных. Для своевременной диагностики необходимо учитывать наличие в анамнезе факторов риска инфицирования гепатитами, обращать внимание на отклонения биохимических показателей крови, данные ультразвукового исследования и фиброгастродуоденоскопии.

Дополнительная информация

Благодарность. Авторы выражают благодарность С.В. Зотову – главному врачу ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края за помощь в организации сбора данных при написании статьи.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Поступила 11.02.2020

Принята к печати 20.04.2020

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11.02.2020

Accepted 20.04.2020

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., и др. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2017. — Т.27 — №1. — С. 72–78. [Dolgushina AI, Olevskaya YeR, Tarasov AN, et al. Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2017;27(1):72–78. (In Russ).]
2. Sivanathan V, Kittner YM, Sprinzl MF, et al. [Etiology and complications of liver cirrhosis: data from the German center. (In German).] *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(36):1758–1762. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387240>
3. Verhelst X, Geerts A, Vlierberghe HV. Cirrhosis of the liver: a review of the literature and prospects for the future. *Eur Med J*. 2017;1:111–117.
4. Mohammed S, Abdo A, Mudawi H. Mortality and re-bleeding after varicose bleeding in cirrhosis of the liver and Periportal fibrosis. *World J Hepatol*. 2016;8(31):1336–1342. doi: <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i31.1336>
5. Allen AM, Kim WR. Epidemiology and health the burden of acute chronic liver failure. *Seminars Liver Dis*. 2016;36(2):123–126. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583201>
6. Onuigbo U. Prevention of liver cancer and epidemiology of cirrhosis. *J Canc Prev Curr Res*. 2016;4(5):132–133. <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.04.00132>
7. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Med Global Health*. 2014;12(1):145. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0145-y>
8. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., и др. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции // *Инфекционные болезни*. — 2018. — Т.16. — №3. — С. 37–45. [Pimenov NN, Komarova V, Karandashova IV, et al. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infect Dis*. 2018;16(3):37–45. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45>
9. Кузьмина Ю.С., Абдрахманова Л.Б., Моторина М.В., Белова А.А. Прединдикторы летального исхода у больных циррозом печени в условиях многопрофильного стационара г. Тюмени // *Молодой ученый*. — 2018. — №19. — С. 15–16. [Kuz'mina JuS, Abdrahmanova LB, Motorina MV, Belova AA. Prediktory letal'nogo ishoda u bol'nyh cirrozom pecheni v usloviyah mnogoprofil'nogo stacionara g. Tjumeni. *Molodoi uchenyi*. 2018;(19):15–16. (In Russ).]
10. Topdagi O, Okcu N, Bilen N. The frequency of complications and the etiology of disease in patients with liver cirrhosis in erzurum. *Eur J Med*. 2014;46(2):110–114. doi: <https://doi.org/10.5152/eajm.2014.25>
11. Asone T, Flumeri J, Boccia G, de Caro F. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update. *Inf Med*. 2017;25(2): 91–97.
12. Маевская М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С // *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. — 2006. — Т.16. — №2. — С. 25–28. [Mayevskaya MV. Clinical features of severe forms of alcoholic liver disease. Role of hepatitis viruses B and C. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2006;16(2):25–28. (In Russ).]
13. Da Silva M, Miozzo S, Dosin, I, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in outpatients with cirrhosis in Brazil: A 10-year retrospective cohort study. *World J Gastroenterol*. 2016;22(46):10219–10225. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i46.10219>
14. Zhang X, Qi H, de Stefano V, et al. Epidemiology, risk factors, and in-hospital mortality of venous thromboembolism in liver cirrhosis: a single-center retrospective observational study. *Med Sci Monitor*. 2016;22:969–976. doi: <https://doi.org/10.12659/msm.896153>
15. Stroffolini T, Sagnelli E, Andriulli A, et al. Sex difference in the interaction of alcohol intake, hepatitis B virus, and hepatitis C virus on the risk of cirrhosis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185710. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185710>
16. Николаева Л.И., Лейбман Е.А., Сапронов Г.В., Юдин А.Н. Цирроз печени и гепатоклеточная карцинома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2014. — Т.19. — №2. — С. 40–51. [Nikolaeva LI, Leybman EA, Sapronov GV, Yudin AN. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis c: some epidemiologic and molecular-genetic aspects. *Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal*. 2014;19(2):40–51. (In Russ).]
17. Макашова В.В., Омарова Х.Г., Хохлова О.Н., Лукашенко Т.Н. Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2018. — №8. — С. 92–96. [Makashova VV, Omarova HG, Hohlova ON, Lukashenko TN. Hronicheskij virusnyj gepatit S s ishodom v cirroz i gepatocelljuljarnuju karcinomu (klinicheskoe nabljudenie). *RMZh. Medicinskoe obozrenie*. 2018;(8):92–96. (In Russ).]

18. Balkan A, Alkan S, Barutcu S, et al. Etiological distribution and clinical features of cirrhotic patients: single tertiary referral center experience. *Acta Med Mediterranea*. 2016;32:669–675.
19. Matur AK, Chakrabarti AK, Mellinger JL, et al. Hospital resource intensity and cirrhosis mortality in United States. *World J Gastroenterol*. 2017;23(10):1857–1865. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i10.1857>
20. Стрижаков А.Н., Герадзе В.Н. Современное состояние проблемы цирроза печени. Постановление бюро отделения клинической медицины рамн от 25.09.2008 г. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2009. — Т.19. — №1. — С. 87–88. [Strizhakov AN, Geradze VN. Sovremennoe sostoianie problemy cirroza pecheni. Postanovlenie biuro otdeleniia klinicheskoi mediciny ramn ot 25.09.2008 g. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2009;19(1):87–88. (In Russ).]
21. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кулбужева М.И., и др. Хронический вирусный микст-гепатит: современные клинико-эпидемиологические аспекты // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2015. — Т.20. — №6. — С. 19–25. [Avdeeva MG, Gorodin VN, Kulbuzheva MI, et al. Chronic viral mixt-hepatitis: current clinical and epidemiological aspects. *Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal*. 2015;20(6):19–25. (In Russ).]
22. Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кончакова А.А., и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и геновариантная структура HCV-инфекции на территории Краснодарского края // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2013. — №6. — С. 8–16. [Avdeeva MG, Gorodin VN, Konchakova AA, et al. Clinical and epidemiological characteristics and gene variant structure of HCV-infection in the area of the Krasnodar Territory. *Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal*. 2013;(6):8–16. (In Russ).]
23. Баранов А.В., Малеев В.В. Распространение генетических вариантов вируса гепатита С у больных с различными факторами инфицирования // *Инфекционные болезни*. — 2009. — Т.7. — №3. — С. 87–89. [Baranov AV, Maleev VV. The distribution of variants genotypes of HCV among patients with different ways of transmission. *Infectious diseases*. 2009;7(3):87–89. (In Russ).]
24. Verhelst H, Hertz A, Vlierberg HV. Epidemiological, clinical and paraclinical aspects of cirrhosis at borgou departmental university hospital center (Benin). *European Medical Journal*. 2017;1:111–117.
25. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Характеристика отдельных групп высокого риска заражения вирусами гепатитов В, С и D // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2004. — №5. — С. 3–12. [Shahgil'djan IV, Mihajlov MI, Onishhenko GG. Harakteristika otdel'nyh grupp vysokogo riska zarazheniia virusami gepatitov V, S i D. *Far Eastern journal of infectious pathology*. 2004;(5):3–12. (In Russ).]

Авдеева Марина Геннадьевна, д.м.н., профессор [Marina G. Avdeeva, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** avdeevam@mail.ru, **SPIN-код:** 2066-2690, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4979-8768> ORCID ID 0000-0002-4979-8768

Кулбужева Макка Ибрагимовна, к.м.н., доцент [Makka I. Kulbuzheva, MD, PhD]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** kulbuzhevamakka@yandex.ru, **SPIN-код:** 8090-3715

Ганжа Антонина Алексеевна [Antonina A. Ganzha, PhD]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** vetall208@mail.ru

Запашная Ольга Владимировна [Olga V. Zapashnaya, PhD]; **адрес:** 350015, Краснодар, ул. Седина, д. 204 [address: 204 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** Olgamama2004@mail.ru

Черникова Наталья Витальевна [Natalia V. Chernikova, PhD]; **адрес:** 350015, Краснодар, ул. Седина, д. 204 [address: 204 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** sasha200273@mail.ru, **SPIN-код:** 4798-0199

Колодько Елена Ивановна [Elena I. Kolodko, PhD]; **адрес:** 350015, Краснодар, ул. Седина, д. 204 [address: 204 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** 4-skib@mail.ru

Столярова Лина Петровна [Lina P. Stolyrova, student]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** stoljarova-lina@rambler.ru

Добриев Хусен Яхьяевич [Husen A. Dobriev, student]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** nogueira08@mail.ru

Добриев Хасан Яхьяевич [Hassan A. Dobriev, student]; **адрес:** 350063, Краснодар, ул. Седина, д. 4 [address: 4 Sedina str., 350063 Krasnodar, Russia]; **e-mail:** lioto979@gmail.com

* Для корреспонденции / For correspondence