

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.36-06:616.36-002.14

Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., Ходжаева М.Э., Кан Н.Г.

ЗАВИСИМОСТЬ ТЯЖЕСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ОТ РЕПЛИКАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ВИРУСА ГЕПАТИТА В И Д

Научно-исследовательский институт вирусологии Минздрава Республики Узбекистан, 100194, г. Ташкент, р-н Юнусабадский, ул. Янги шаҳар, 7а

Статья посвящена изучению связи репликативной активности ДНК HBV и РНК HDV с формированием ЦП на всех этапах развития хронического гепатита вирусной природы, представлены данные о том, что высокий уровень HBV ДНК является выраженным предиктором прогрессирования цирроза печени (ЦП). **Цель исследования** - изучение зависимости тяжести поражения печени от репликативной активности вируса гепатита В и Д. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 67 пациентов с циррозом печени в исходе вирусного гепатита В и 140 пациентов с исходом в цирроз на фоне хронического гепатита В + Д. Клиническая стадия ЦП устанавливалась согласно классификации по Чайлд-Пью. **Результаты и обсуждение.** Установлена прямая связь увеличения вирусной нагрузки ДНК HBV и РНК HDV с длительностью болезни. Выявлена тенденция к усилению тяжести заболевания у больных ЦП вирусной этиологии с нарастанием вирусной нагрузки. В биохимических показателях крови прослеживалась тенденция к повышению уровня цитолитических ферментов на фоне высокой репликативной активности ДНК HBV и РНК HDV. **Заключение.** Таким образом, высокий уровень HBV ДНК является выраженным предиктором прогрессирования ЦП на всех этапах патологического процесса.

Ключевые слова: цирроз печени, HBV инфекция, HDV инфекция, вирусная нагрузка.

Для цитирования: Абдукадырова М.А., Хикматуллаева А.С., Ходжаева М.Э., Кан Н.Г. Зависимость тяжести поражения печени от репликативной активности вируса гепатита В и Д. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(5): 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-234-238>.

Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S., Hodjaeva M.E., Kan N.G.

DEPENDENCE OF GRAVITY OF LIVER DISEASE FROM REPLICATIVE ACTIVITY OF VIRUS HEPATITIS B AND D

Scientific Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Yangishahar 7a, 100194, Tashkent

The article is devoted to the study of the connection between the replicative activity of HBV DNA and HDV RNA with the formation of CP at all stages of development of chronic hepatitis of viral nature, evidence that a high level of HBV DNA is a pronounced predictor of liver cirrhosis (LC) progression. The purpose of the study is to study the dependence of the severity of liver damage on the replicative activity of the hepatitis B virus and D. **Materials and methods.** The study included 67 patients with cirrhosis of the liver in the outcome of viral hepatitis B and 140 patients with an outcome of cirrhosis against the background of chronic hepatitis B + D. The clinical stage of LC was determined according to the Child-Pugh classification.

Results. A direct link has been established between the increase in the viral load of HBV DNA and HDV RNA with the duration of the disease. A tendency was revealed to increase the severity of the disease in patients with LC of viral etiology with an increase in viral load. The biochemical indices of blood showed a tendency to an increase in the level of cytolytic enzymes against the background of high replicative activity of HBV DNA and HDV RNA. **The conclusion.** Thus, a high level of HBV DNA is a pronounced predictor of the progression of LC at all stages of the pathological process.

Keywords: liver cirrhosis, HBV infection, HDV infection, viral load.

For citation: Abdukadirova M.A., Khikmatullaeva A.S., Hodjaeva M.E., Kan N.G. DEPENDENCE OF GRAVITY OF LIVER DISEASE FROM REPLICATIVE ACTIVITY OF VIRUS HEPATITIS B AND D. *Epidemiology and infectious diseases (Russian Journal)*. 2018; 23(5): 234-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-234-238>.

For correspondence: Aziza Saydullaevna Khikmatullaeva, Doctor of Medical Sciences, deputy director for Research of the Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, E-mail: aziza9999@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsorship.

Received 21.10.2018

Accepted 22.11.2018

Введение

После онкологических заболеваний, ЦП занимает лидирующее положение среди причин смертности от болезней органов пищеварения и составляет 2-3% от всех причин летальности в этой группе заболеваний (на основании данных аутопсий) [1].

Необходимость изучения факторов, способствующих прогрессированию ЦП вирусной этиологии обусловлена развитием тяжелых осложнений и высокой частотой инвалидизации больных. Важно отметить, что более 50% больных попадают в поле зрения врачей на стадии декомпенсации, и более чем 70% из них нуждаются в трансплантации

Для корреспонденции: Хикматуллаева Азиза Саидуллаевна, доктор мед. наук, заместитель директора по научной работе «НИИ вирусологии» Минздрава Республики Узбекистан, E-mail: aziza9999@rambler.ru

печени, проведение которой имеет ограниченные возможности [2].

Постоянный воспалительный хронический процесс в печеночной ткани может привести к усилению генетических повреждений, что обуславливает прогрессирование фибротических изменений в печени [3]. Исходом заболевания является сформированный цирроз печени (ЦП) с развитием портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Терминальной стадией болезни печени может стать также гепатоцеллюлярная карцинома или первичный печеночно-клеточный рак печени [4 – 7].

Важность адекватной и своевременной оценки выраженности такого патологического процесса как фиброз печени в настоящее время не вызывает сомнений: она необходима в клинической практике для определения прогноза заболевания и возможности своевременно скорректировать тактику лечения [8]. Общеизвестно, что предикторами неблагоприятного исхода вирусного гепатита В являются пол, возраст, географическое происхождение больного, генотип и мутации вируса. В источниках литературы недостаточно достоверных данных о влиянии уровня DNA HBV на прогноз течения гепатита В. По данным ряда авторов (Elgouhari H.M. и соавт.) высокий уровень HBV ДНК является выраженным предиктором прогрессирования ЦП на всех этапах патологического процесса.

В проведенном на Тайване когортном исследовании продолжавшегося в течение 11 лет и в котором участвовало, 3582 наивных пациентов с хроническим гепатитом В, было установлено, что скорость формирования ЦП возрастала с нарастанием уровня HBV ДНК в сыворотке крови с 4,5% у пациентов с низким уровнем до 36,2% у пациентов с высоким уровнем репликации. При стабильном повышении уровня HBV ДНК на протяжении длительного времени отмечался высокий риск развития, как ЦП, так и ГЦК. Авторы пришли к заключению, что содержание HBV ДНК в сыворотке крови в количестве 10^4 копий/мл являются значительным фактором риска прогрессирования хронического гепатита В в ЦП независимо от уровня HBsAg и АлАТ [7]. Другие исследователи указывали на вирусную нагрузку не менее 10^6 копий HBV ДНК на мл.

Цель исследования – изучение зависимости тяжести поражения печени от репликативной активности вирусов у пациентов с вирусным гепатитом В и В+D.

Материалы и методы

Общеклинические методы исследования

У находившихся под наблюдением 67 пациентов с циррозом печени HBV и 140 HDV этиологии изучались клинические проявления заболевания.

Клиническая стадия ЦП устанавливалась согласно классификации по Чайлд-Пью.

Биохимические методы исследования

Всем больным при поступлении (затем регулярно каждые 3 мес) проводили общепринятые биохимические исследования крови. В комплексное обследование больных включали определение индикаторов цитолитического, гепатодепрессивного, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов. Биохимические показатели выражали в международной системе единиц СИ, утверждённой в 1978 г. Стандартом СЭВ 1052 – 1978 г.

Серологические методы исследования

Этиологический диагноз устанавливали на основании результатов иммуноферментного анализа (ИФА). В качестве тест-систем использовались диагностические наборы «ДС» (Нижний Новгород) для выявления HBsAg, антител к HDV и HCV в сыворотке крови.

Молекулярно – биологические методы исследования

Молекулярно-генетические методы включали исследование сыворотки крови методом ПЦР на наличие ДНК HBV, РНК HDV вируса и вирусную нагрузку. Использовали тест-системы «АмплиСенс».

Результаты и обсуждение

Была проведена оценка репликативной активности вируса при различной тяжести поражения печени. Определение количественных показателей ДНК HBV, РНК HDV дало следующие результаты. Количественное определение ДНК HBV показало, что самая низкая нагрузка в группе больных гепатитом В была 44 МЕ HBV/мл, самая высокая 10^7 МЕ HBV/мл. Условно вирусную нагрузку разделили на следующие группы: низкая от 44 до 10^2 ДНК HBV МЕ на мл, умеренную 10^3 – 10^5 МЕ на мл ДНК HBV и высокую от 10^6 – 10^7 МЕ на мл ДНК HBV. При ЦП ассоциированным с HDV, количественное определение HDV РНК составляло соответственно от 15 до 10^2 МЕ мл – низкая нагрузка, от 10^3 – 10^5 средняя нагрузка и до 10^6 – 10^7 МЕ /мл высокая. По тяжести состояния больные с ЦП при HBV инфекции соответствовали классу А по Чайлд-Пью 17 (25,3%) пациентов, классу В – 40 (59,7%), классу С – 10 (14,9%) . Среди пациентов с ЦП при инфицировании HBV+ HDV соответственно 40 (27,6%), 71 (50,7%) и 29 (20,7%) пациентов.

В табл. 1. представлена вирусная нагрузка у пациентов при различной степени тяжести патологического процесса ассоциированного с ЦП вирусной этиологии по Чайлд-Пью.

На основании приведённых в таблице данных можно сделать вывод о тенденции к нарастанию тяжести заболевания с ростом вирусной нагрузки у больных ЦП. Однако, в целом выраженность процесса при ЦП не зависела напрямую от вирус-

Таблица 1

Вирусная нагрузка при различной тяжести патологического процесса у больных ЦП HBV этиологии

ЦП/классы по Чайлд-Пью	Кол-во больных (n=67)	Вирусная нагрузка					
		Низкая		Умеренная		Высокая	
		абс	%	абс	%	абс	%
A	17	5	29,4	8	47,1	4	23,5
B	40	4	10,0	21	52,5	15	37,5
C	10	2	20,0	5	50,0	3	30,0

Таблица 2

Вирусная нагрузка при различной тяжести патологического процесса у больных ЦП HDV этиологии

ЦП/классы по Чайлд-Пью	Кол-во больных (n=140)	Вирусная нагрузка					
		низкая		умеренная		высокая	
		абс	%	абс	%	абс	%
A	40	11	27,5	19	47,5	10	25,0
B	71	14	19,7	32	45,1	25	35,2
C	29	4	13,8	13	44,8	12	41,4

ной нагрузки. У 2 больных из 10 с выраженным поражением печени наблюдались низкие показатели ДНК HBV, что, возможно, было связано с последствием выраженного некроза печеночных клеток. При ЦП HDV этиологии с усилением тяжести состояния вирусная нагрузка была выше (табл. 2.), однако разница не была статистически достоверной.

В целом можно сделать вывод, что при сформированном ЦП, ассоциированном с вирусом гепатита В, вирусная нагрузка не имеет прогностического значения и в большинстве случаев не коррелирует с тяжестью процесса в отличие от ЦП в исходе В+Д при котором вирусная нагрузка HDV РНК всегда стабильно высокая.

Проведено исследование по определению связи вирусной нагрузки от длительности болезни. В табл. 3 представлена зависимость уровня HBV и HDV от длительности процесса.

Влияние длительности болезни на увеличение вирусной нагрузки отмечено в представленных выше данных - при длительности болезни до 5 лет высокий уровень вирусной нагрузки отмечается в 14,8%, с длительностью 16 - 20 лет - 47,6%, более 20 лет - в 58,3% случаев, низкая вирусная нагрузка

соответственно в 51,9%, 23,8% и 16,6% случаев. То есть, с нарастанием длительности болезни вирусная нагрузка нарастает.

С целью изучения зависимости функционального состояния печени у пациентов с ЦП HBV и HDV этиологии, нами проведен анализ показателей активности АлАТ, АсАТ и содержания билирубина в сыворотке крови в зависимости от вирусной нагрузки. В исследование были использованы результаты биохимических анализов на момент взятия крови для количественного определения HBV и HDV в крови.

В показателях АлАТ, АсАТ и билирубина в крови не было выявлено статистически достоверных различий, хотя наблюдалась тенденция к повышению биохимических показателей в группе с высоким уровнем ДНК и РНК.

Основная проблема сложности выявления заболеваний печени связана с особенностями ее иннервации, следствием чего является отсутствие каких – либо жалоб пациента и симптоматики заболевания зачастую до формирования далеко зашедших функциональных нарушений со стороны ЖКТ. Проявления заболеваний могут колебаться

Таблица 3

Зависимости вирусной нагрузки от длительности ЦП HBV и HDV этиологии

Длительность /годы	Количество больных (n=207)	Вирусная нагрузка								
		низкая			умеренная			высокая		
		абс	%	p	абс	%	p1	абс	%	p2
до 5	27	14	51,9	>0,05	9	33,3	>0,05	4	14,8	>0,05
5-10	67	35	52,2	>0,05	20	29,8	>0,05	12	17,9	<0,05
11-15	80	30	37,5	>0,05	30	37,5	>0,05	20	25,0	>0,05
16-20	21	5	23,8	>0,05	6	28,6	<0,05	10	47,6	>0,05
>20	12	2	16,6	>0,05	3	25,0	н.д.	7	58,3	>0,05

Примечание. p - достоверность различий между низкой и умеренной вирусной нагрузкой; p1 - достоверность различий между умеренной и высокой вирусной нагрузкой; p2 - достоверность различий между низкой и высокой вирусной нагрузкой.

Биохимические показатели больных ЦП HBV и HDV этиологии с высоким и низким уровнем вирусной нагрузки

Биохимические показатели	ДНК ВГВ		РНК ВГД	
	низкая	высокая	низкая	Высокая
АлАТ МЕ/мл	39,5±3,8	42,1±3,5	45,4±4,2	60,5±5,3
АсАТ МЕ/мл	32,3±4,2	58,5±2,9	39,2±3,7	42,3±4,5
Билирубин мкмоль/л	21,0±6,5	33,5±6,3	40,5±5,2	52,6±6,1

от полностью бессимптомной клинической картины или слабовыраженных признаков, таких как тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в животе и до выраженных клинических проявлений с желтухой, печеночной энцефалопатией, печеночной недостаточности и печеночной комы. Распознавание патологии печени представляет для врача определенные трудности [9]. Ввиду скудной клинической картины зачастую не соответствующей характеру морфологических изменений в печени [10, 11]. Исходом заболеваний печени, как известно, является ЦП с развитием портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности. Терминальной стадии болезней печени может стать также гепатоцеллюлярная карцинома или первичный печеночно-клеточный рак печени [4, 6, 12].

Цель исследования было изучение зависимости тяжести поражения печени от репликативной активности (вирусной нагрузки) гепатита В и Д. С этой целью обследовано 67 пациентов с циррозом печени HBV и 140 HDV этиологии, находившихся на обследовании и лечении в клинике «НИИ вирусологии» МЗ РУз. Проводились общеклинические, вирусологические, молекулярно-биологические исследования. Проведенные исследования позволили установить, что наблюдалась тенденция к усилению тяжести заболевания с нарастанием вирусной нагрузки у больных ЦП. При проведении биохимических исследований в крови больных ЦП HDV РНК и HDV этиологии установлено, что в показателях АлАТ, АсАТ и билирубина в крови не было выявлено статистически достоверных различий, хотя наблюдалась тенденция к повышению биохимических показателей в группе с высоким уровнем ДНК HBV и РНК HDV. На основании полученных данных можно сделать вывод, что чем длительнее заболевание, тем вирусная нагрузка выше. Например, при длительности гепатита В до 5 лет низкая вирусная нагрузка была у 14 (51,9%), высокая у 4 (14,8%) больных. При длительности болезни более 20 лет низкая нагрузка определялась в 16,6%, высокая в 58,3% случаев.

Результаты проведенных исследований показали, что при ЦП HBV и HDV этиологии клинические проявления не всегда соответствовали вирусной нагрузке. Не было отмечено прямой связи тяжести болезни с количественным содержанием вируса в крови, но, тем не менее, с нарастанием

длительности болезни вирусная нагрузка имеет выраженную тенденцию к росту. В биохимических показателях крови не наблюдалось достоверных различий, хотя тенденция к повышению биохимических показателей отмечалась в группе с высоким уровнем ДНК HBV и РНК HDV.

Выводы

Таким образом, в результате исследований установлено, что при ЦП вирусной природы, ассоциированном с вирусом гепатита В и В+Д имеется связь вирусной нагрузки с длительностью болезни. Выявлена тенденция к усилению тяжести заболевания с нарастанием вирусной нагрузки у больных ЦП, хотя тяжесть клинических проявлений не всегда соответствовали выраженности вирусной нагрузке.

Финансирование. Исследования и подготовка статьи не имели финансовую поддержку.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. *Гастроэнтерология: национальное руководство*. ГЭОТАР – Медиа. 2008.
2. Ивашкин В.Т. Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики). *Библиотека Российского медицинского журнала*. 2007; 2(9): 62–7.
3. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W. et al. Hepatitis B virus sub genotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infection Genetics and Evolution*, 2013; 16: 355–61.
4. Вялов С.С. Клинико-патфизиологические аспекты гепато-протективной терапии у лиц молодого возраста. *Доктор ру*. 2011; 5 (64): 42–8.
5. Cavalli M., Pan G., Nord H. et al. Genetic prevention of HCV induced liver fibrosis by allele-specific down-regulation of MERTK. *Hepatology Resurge*. 2016: 10.1111/hepr.12810.
6. Gane E. Does Antiviral therapy Alter the outcome in HBV and HCV cirrhosis? *Hepatology International*. Bangkok, 2011; 1(5): 9.
7. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006; 3 (130): 678–86.
8. Rehman S.U., Rauf M., Abbas Z., Hamed M.H. et al. Role of Some Predominant Host Immunomodulators' Single Nucleotide Polymorphisms in Severity of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Viral Immunology*, 2016.
9. Вялов С.С. Скрининговые методы выявления фиброза печени. *Архив внутренней медицины*. Москва, 2012; 3 (5): 48–57.
10. Вялов С.С. Использование скрининговых методов для выявления стеатогепатоза. *Тезисы XVII конгресс «Гепатология сегодня»*. М., 2012.

- 11 Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ондос Ш.А., Ивашкин В.Т. «Фибро-Макс» — комплекс неинвазивных тестов для диагностики хронических диффузных заболеваний печени. *Гепатологический форум*. 2008; 3: 22–7.
12. Piratvisuth T. Enlightening the Future: Coming Era of individualized Treatment of Chronic hepatitis B. *Hepatology International*.-Bangkok, 2011; (1) 5: 10.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., Lapina T.L. *Gastroenterology: national leadership*. GEOTAR - Media. 2008.
2. Ivashkin V.T. Diseases of the digestive organs (for specialists and general practitioners). *library of the Russian Medical Journal*. 2007; 2 (9): 62–7.
3. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W. et al. Hepatitis B virus sub genotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infection Genetics and Evolution*, 2013; 16: 355–61.
4. Vyalov S.S. Clinical and pathophysiological aspects of hepatoprotective therapy in young people. *Doctor ru*. Moscow, 2011; 5 (64): 42–8.
5. Cavalli M., Pan G., Nord H. et al. Genetic prevention of HCV induced liver fibrosis by allele-specific down-regulation of MERTK. *Hepatology Resurge*. 2016: 10.1111/ hepr.12810.
6. Gane E. Does Antiviral therapy Alter the outcome in HBV and HCV cirrhosis? *Hepatology International*. Bangkok, 2011; 1(5): 9.
7. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 2006; 3 (130): 678–86.
8. Rehman S.U., Rauf M., Abbas Z., Hamed M.H. et al. Role of Some Predominant Host Immunomodulators' Single Nucleotide Polymorphisms in Severity of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Viral Immunology*, 2016.
9. 3. Vyalov S.S. Screening methods for the detection of liver fibrosis. *Archive of Internal Medicine*. Moscow, 2012; 3 (5): 48–57.
10. Vyalov S.S. Use screening methods to detect steatohepatosis. Abstracts XVII Congress "Hepatology Today". Moscow, 2012.
11. Pavlov, CH.S., Glushenkov, DV, Ondos, Sh.A., Ivashkin, V.T. "Fibro-Max" is a complex of non-invasive tests for the diagnosis of chronic diffuse liver diseases. *Hepatology forum*. 2008; 3: 22–7.
12. Piratvisuth T. Enlightening the Future: Coming Era of individualized Treatment of Chronic hepatitis B. *Hepatology International*. Bangkok, 2011; (1)5: 10.

Поступила 21.10.2018

Принята в печать 22.11.2018

Сведения об авторах:

Абдукадырова Муаззам Алиевна, доктор мед. наук, руководитель гранта «НИИ вирусологии» МЗ РУз; **Ходжаева Малика Эркиновна**, науч. сотр. «НИИ вирусологии» МЗ РУз; **Кан Наталья**, врач – вирусолог, «НИИ вирусологии» МЗ РУз, E-mail: aziza9999@rambler.ru