

ОСОБЕННОСТИ HCV-ИНФЕКЦИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Бакулин И. Г., Шапошникова Н. А., Ковязина И. О., Голованова Е. В., Винницкая Е. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Шапошникова Наталья Александровна
 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
 Тел.: 8 (495) 304 3025,
 E-mail: natalka1212@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Проблема течения хронической HCV-инфекции у пожилых является малоизученной. Течение HCV-инфекции и прогрессирование фиброза при хронических заболеваниях печени зависит от возраста больного.

SUMMARY

The problem of chronic HCV-infection in the elderly patients is poorly known. During the HCV-infection and progression of fibrosis in chronic liver diseases depends on age of the patient.

Увеличение продолжительности жизни населения в цивилизованных странах, рост доли пожилых людей среди населения во всем мире определяют повышение в структуре заболеваемости удельного веса «возрастных патологий».

Согласно Международной классификации геронтологов и документам ВОЗ к пожилому относят возраст от 60 до 74 лет, от 75 до 89 лет — старческий, 90 и более лет — долгожители.

Известно, что с возрастом наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, онкологическими заболеваниями возрастает доля пожилых людей с хроническими заболеваниями печени (ХЗП). Этому способствует полиморбидность у пожилых пациентов, прием, как правило, нескольких лекарственных препаратов, а также увеличение инвазивных вмешательств и употребление алкоголя. Одним из ведущих этиологических факторов, приводящих к развитию ХЗП, считаются вирусы гепатитов В и С.

Каковы предпосылки для развития ХЗП в пожилом возрасте? Как известно, печень — орган сравнительно медленно стареющий. С возрастом изменения, происходящие в печени, частично носят компенсаторно-приспособительный характер, обеспечивая достаточное функционирование органа. Установлено, что после 50 лет происходит уменьшение размеров и массы печени, в основе чего лежит возрастная атрофия органа, проявляющаяся истончением ткани печеночных балок, уменьшением общего числа гепатоцитов [1–4]. Вместе с тем в печени

наблюдается ограниченное утолщение и склероз прослоек соединительной ткани около триад: стенки артерий, вен и желчных протоков утолщены, коллагенизированы [1]. В гепатобиоптатах у пожилых часто выявляют широкие синусоиды в периферической зоне, увеличение диаметра центральной вены, фиброз стенок, венозное полнокровие, что характерно для нормального инволютивного процесса. Однако, по мнению авторов, указанные изменения не ухудшают отток по печеночной вене.

Следует указать, что инволютивным признаком считается снижение печеночного кровотока на 30–50% [1–4]. Атеросклероз брыжеечных артерий, снижение фракции выброса на 30–40% у лиц пожилого возраста приводит к уменьшению портального кровотока [1; 4–6]. Приводятся данные, что в пожилом возрасте уменьшается активность печеночного цитохрома P450, снижается скорость утилизации лекарственных веществ. Метаболизм лекарственных препаратов при первом прохождении через печень снижен, что приводит к более выраженным эффектам действия веществ, метаболизирующихся таким путем [7]. По-видимому, все указанные изменения могут быть фоном для развития ХЗП в пожилом возрасте.

Обращаясь к проблеме HCV-инфекции у пожилых, следует отметить, что вопросы течения хронического гепатита С (ХГС), оценка показаний к противовирусной терапии (ПВТ), ее проведение, оценка эффективности и безопасности ПВТ у данной категории больных малоизучены и продолжают

обсуждаться. Сочетание нормальных возрастных изменений и инфицирование вирусом гепатита С усугубляет течение ХЗП [8].

Известно, что ХГС является одной из актуальных проблем здравоохранения — распространенность ХГС в мире, по оценкам ВОЗ, более 170 млн человек [9]. При этом ряд эпидемиологических исследований показывает, что с возрастом происходит увеличение распространенности носителей HCV-инфекции и ее развитие может быть более тяжелым, чем у лиц более молодого возраста. Считается, что число людей, заразившихся HCV старше 20 лет, увеличится в 4 раза к 2015 году. Кроме того, высказывается мнение, что за следующие два десятилетия и смертность, связанная с HCV-инфекцией, вероятно, удвоится или даже утроится [8].

Однако точная распространенность ХГС у пожилых неизвестна, данные зачастую противоречивы. Так, L. B. Seef и соавт. показали, что обнаружение HCV-инфекции выше среди лиц молодого и детского возраста, чем у лиц пожилого возраста [10]. Однако наличие таких факторов риска, как гемотрансфузии, гемодиализ, оперативные вмешательства, использование ранее многоразовых инъекционных и хирургических инструментов, приводит к увеличению вероятности заражения HCV-инфекцией у пожилых лиц. Отмечается высокая частота инфицирования HCV у пожилых больных на программном гемодиализе. По данным K. Masuko и соавт., среди больных на гемодиализе распространенность хронической HCV-инфекции увеличивается с возрастом и достигает пика в 60 лет [1; 5; 11].

G. L. Armstrong и соавт. в 2000 году провели исследование, по результатам которого HCV РНК выявлялась с частотой 87,4% у лиц в возрасте 60 лет и старше. По данным E. Minola и соавт., среднее время инфицирования у обследованных больных составило 33 года [12]. По данным исследования, проведенного на базе ЦНИИГ в период 2001–2004 гг., частота выявления антител к HCV (a-HCV) у пожилых больных составила 67,1%, частота обнаружения RNA HCV — 76%, частота выявления декомпенсированного цирроза печени (ЦП) HCV-этиологии — 56,7%. При этом средняя длительность заболевания составила $24,2 \pm 6,8$ года [1; 5]. Таким образом, можно говорить о сопоставимости представленных данных с результатами зарубежных исследователей.

Тактика ведения больных ХГС пожилого возраста до конца не отработана. И связано это в первую очередь с противоречивыми взглядами на прогрессирование ХЗП и фиброза при HCV-инфекции, а также попыткой обосновать пассивную тактику в отношении лиц пожилого возраста. Так, приблизительно у четверти больных ХГС с наличием клинических проявлений инфекции, по данным одних авторов, в течение 4–12 лет формируется ЦП [13], а по результатам исследования других — в течение 20 лет [14]. Следует отметить, что в настоящее время условно разделяют три варианта прогрессии фиброза печени: быстрый — 10 лет, средний — 30 лет

и медленный — более 50 лет. В этой связи можно предполагать, что у нелеченых пациентов в среднем от момента инфицирования до развития ЦП проходит 30 лет. При этом у 22% больных ожидаемое время развития ЦП — 20 лет, у 31% — 50 лет и более [15]. Медиана периода времени от инфицирования до развития цирроза составляет 30 лет с большой вариабельностью между отдельными пациентами [16; 17]. Средние сроки формирования ЦП составляют около 20–25 лет [1; 4; 7; 18]. С другой стороны, в настоящее время доля больных на стадии ЦП среди всех инфицированных HCV составляет 10–25%, и к 2015–2020 гг. ожидается значительное увеличение частоты выявления ХГС на стадии ЦП, частоты HCV-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и «печеночной смерти» [18–20]. Кроме того, следует ожидать увеличения доли «возрастных» циррозов — то есть инфекция будет «стареть» вместе с пациентом.

На наш взгляд, следует акцентировать внимание на темпах фиброгенеза в пожилом возрасте, что может стать в ряде случаев основным моментом при принятии решения в пользу ПВТ у данной категории больных. Изучение фиброгенеза показало, что некоторые факторы прямо ассоциируются с частотой прогрессирования фиброза, а именно: продолжительность инфекции, возраст, мужской пол, потребление алкоголя, коинфекция ВИЧ и низкий уровень CD4 [17; 22].

Кроме этого, увеличивают вероятность развития фиброза и цирроза, а также осложняют течение ХГС у пожилых сопутствующие заболевания. У большинства пожилых людей развиваются сахарный диабет, дислипидемия и другие метаболические заболевания, наличие которых коррелирует с развитием ХЗП. Инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа играют важную роль в изменении течения инфекции HCV, приводя к увеличению стеатоза, стеатогепатита и усилению фиброза печени [23]. Так, по данным S. N. Mehta и соавт., у больных ХГС старше 40 лет заболеваемость сахарным диабетом в 2 раза выше, чем у лиц без ХГС того же возраста [25]. Имеются данные, что такие заболевания, как ожирение и диабет, являются независимыми кофакторами фиброгенеза [26].

Кроме того, известно, что хронический гепатит прогрессирует с развитием узлов-регенератов и фиброза. Риск развития ГЦК увеличивается с возрастом больных, при этом опухолевый процесс развивается более быстрыми темпами у лиц пожилого возраста [35]. Необходимо также отметить, что у пожилых людей ХГС может быть впервые обнаружен уже на стадии ЦП или даже ГЦК.

Вопрос о влиянии возраста больного на течение и прогрессирование фиброза при HCV-инфекции исследовали D. Thabut и соавт., где сравнивалось

течение хронической инфекции HCV в разных возрастных группах: у больных до и старше 65 лет [28]. В своем исследовании D. Thabut и соавт. продемонстрировали, что среди лиц до 65 лет и старше, которым была проведена пункционная биопсия печени, достоверно чаще выявлялся фиброз, независимо от срока и продолжительности наличия инфекции HCV. Кроме этого, у лиц старше 65 лет отмечалась манифестация заболевания асцитом, кровотечением, желтухой и развитием ГЦК чаще, чем у лиц моложе 65 лет (14% против 4%) [10].

В 2006 году D. Thabut и соавт. провели ретроспективный анализ данных 6865 HCV-положительных больных в возрасте старше 65 лет и установили, что возраст достоверно значимо связан с более высокими стадиями фиброза [28]. Rounard и соавт. провели исследование для оценки скорости прогрессирования фиброза печени у 2313 больных с HCV-инфекцией [17]. Для оценки степени фиброза проводили пункционную биопсию печени, по результатам которой фиброз печени оценивали, используя метод Karlan — Meier. Были проанализированы семь факторов риска: возраст, пол, потребление алкоголя, способ инфицирования, индекс гистологической активности, генотип HCV и уровень RNA HCV. По результатам исследования было установлено, что количество пациентов без ЦП при инфицировании в возрасте от 20 до 40 лет составляло 91% (95% ДИ; СІ: 90–92), а при инфицировании после 40 лет — 56% больных (95% ДИ; СІ: 48–64). Три независимых фактора были связаны ($p < 0,001$) с более быстрой частотой прогрессии фиброза печени: возраст при инфицировании, потребление алкоголя 50 г/сут и более и мужской пол. Способ инфицирования, ИГА, генотип HCV и вирусная нагрузка достоверно не влияли на течение фиброза. Прогрессирование фиброза печени главным образом зависело от возраста больного и продолжительности инфекции. По мнению авторов, прогрессирование фиброза может быть разделено на четыре последовательных периода с очень медленным, медленным, промежуточным и быстрым прогрессированием. В заключение авторы пришли к выводу, что прогрессирование фиброза происходило быстрее в возрасте 50 лет и старше [17].

Имеются данные австралийских ученых об исследовании фиброгенеза в зависимости от возраста, которое было проведено в 1994–1996 гг., по результатам которого были выделены 4 фактора, влияющих на развитие фиброза. Первое место среди этих факторов было отдано возрасту больного [12].

По данным работы И. П. Дьяковой (ЦНИИГ), у больных ЦП отмечен большой процент обнаружения РНК HCV (71,42%), увеличение числа РНК HCV-позитивных больных при нарастании печеночно-клеточной недостаточности. У пожилых больных с ЦП в исходе ХГС сроки формирования ЦП в среднем составили 24,2 года, частота выявления тяжелого течения ЦП — 56,9%, что достоверно

отличалось от аналогичных показателей у лиц моложе 45 лет. Все вышеизложенное позволяет сделать вывод, что при инфицировании HCV в возрасте старше 50 лет возрастает частота выявления РНК HCV, увеличивается активность воспалительного процесса и сокращаются сроки формирования ЦП [5], что, по-видимому, позволяет высказываться в пользу решения вопроса о необходимости проведения противовирусной терапии (ПВТ) у больных данной категории. У пожилых больных с HCV-инфекцией есть повышенный риск развития ЦП и ГЦК, и проведение ПВТ — эффективный способ уменьшить риск развития этого осложнения ХГС и улучшить прогноз и качество жизни.

Вопрос о применении ПВТ у больных пожилого возраста имеет неоднозначный характер. Чаще всего в клинической практике в каждом конкретном случае приходится принимать решение по вопросам затратной эффективности, риск — польза, в связи с наличием у больных сопутствующих заболеваний, нередко часто рецидивирующих и требующих постоянной терапии, а иногда и являющихся противопоказанием к применению данного рода терапии. Как известно, основная цель лечения ХГС — стойкий вирусологический ответ (СВО) [30]. Стандартная ПВТ предполагает применение пегилированных интерферонов (Пег-ИФН) в комбинации с рибавирином. Комбинированная терапия по эффективности превосходит монотерапию [31]. При назначении ПВТ могут развиваться нежелательные явления (НЯ), что может приводить к отмене терапии.

Вместе с тем стандарты итальянской Ассоциации по изучению болезней печени рекомендуют, чтобы интерферонотерапия проводилась всем пожилым пациентам (в возрасте 65 лет и старше) с HCV, у кого есть риск развития прогрессирования ХЗП [32]. Можно предположить, что переносимость ПВТ в пожилом возрасте хуже, что может привести к модификации дозы противовирусных препаратов или даже отмене лечения. Так, японскими учеными было проведено ретроспективное исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность монотерапии ИФН в различные сроки терапии у 84 пожилых пациентов в возрасте 60–65 лет с ХГС. Установлено, что в 17,3% случаев терапия была прекращена из-за развития НЯ. Наиболее эффективная была терапия у лиц с генотипами 2а, или 2b, или 1b с низкой вирусной нагрузкой — СВО выявлен в 35,7% случаев [29]. Согласно другому исследованию, проведенному в Японии, ответ на монотерапию ИФН достигался у 26% пациентов 60 лет и старше, что не отличалось существенно от результата для пациентов моложе 60 лет [26]. По данным ряда других исследований отмечался положительный эффект на фоне ПВТ у лиц пожилого возраста, однако его эффективность была ниже, чем у лиц более молодого возраста [3; 34], что позволяет говорить о возможности и необходимости проведения ПВТ в пожилом возрасте. Пожилой возраст не является

противопоказанием к назначению ПВТ. Кроме того, в различных исследованиях было показано, что лечение ХГС пожилыми пациентами переносится, как правило, нормально, а существенных различий в частоте достижения СВО, а также в необходимости прерывания терапии из-за побочных эффектов по сравнению с больными молодого возраста, выявлено не было.

В заключение следует указать, что здоровье людей пожилого возраста является одной из актуальных проблем здравоохранения. Наличие полиморбидности обуславливает частые госпитализации, расширение диагностических и инвазивных манипуляций, необходимость инфузионной терапии. Все эти факторы могут являться одной из причин роста заболеваемости вирусными гепатитами. Физиологические возрастные изменения печени, инфицирование вирусом гепатита С, позднее выявление заболевания, лекарственная терапия хронических заболеваний печени приводят к более быстрому развитию фиброза печени. Развитие фиброза печени и прогрессирование заболевания, по данным многих исследователей, достоверно коррелирует с возрастом больных. Проведение ПВТ у данной категории больных приводит к уменьшению степени фиброза, способствует снижению риска развития ЦП и ГЦК и улучшению качества жизни больного. Однако к каждому больному требуется индивидуальный подход с оценкой наличия сопутствующих заболеваний, стадии ХЗП, учета риска развития НЯ. Оказание адекватной помощи на ранних стадиях

различных заболеваний является важным аспектом здравоохранения, особенно у пожилых больных. Такие факторы, как долголетие, возможность быть социально значимым для человека, определяют уровень развития страны, здравоохранения. В клинической практике при проведении обследования всем больным пожилого возраста рекомендуется проводить исследование биохимического, клинического анализов крови. Кроме этого, целесообразно проводить исследование маркеров гепатотропных вирусов. В настоящее время хорошо известно, что современные подходы к ПВТ у больных ХГС включают оценку показаний и противопоказаний; оценку благоприятный и неблагоприятных предикторов эффективности противовирусного лечения; выбор антивирусных агентов и адекватной длительности лечения; адекватный мониторинг лечения, а также профилактику и коррекцию нежелательных явлений. При решении вопроса о ПВТ у больных ХГС в пожилом возрасте от гастроэнтеролога требуются знание и понимание закономерностей прогрессирования заболевания печени у данной категории больных, широкие знания по различным разделам внутренних болезней, что позволяет не только прогнозировать все события и риски во время проведения ПВТ, но и добиваться максимальной эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дьякова И. П. Особенности клинической картины и лечения HCV-инфекции у пожилых: дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 14–15.
2. Лазебник Л. Б., Журавлева И. Г. Невирусные поражения печени у пожилых // Гепатология. — 2003. — № 1. — С. 40–46.
3. Лопаткина Т. Н. Хронический гепатит С у больных пожилого возраста: эпидемиология, естественное течение, подходы к противовирусной терапии // Гепатол. форум. — 2009. — № 4. — С. 8–14.
4. Поннер Г. Старение или деградация печени // Проблемы гастроэнтерол. — 1987. — Вып. 7. — С. 176–184.
5. Дьякова И. П. Особенности клинической картины и лечения HCV-инфекции у пожилых: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2005. — С. 16, 22.
6. Подымова С. Д. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // Достижения и перспективы. Информ. бюлл. — 2001. — № 1 (1). — С. 3–12.
7. Шерлок Ш., Джули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство; пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. — 864 с.
8. Armstrong G. L., Alter M. J., McQuillan G. M., Margolis H. S. The past incidence of hepatitis C infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 777–782.
9. World Health Organization. Hepatitis C [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (дата обращения: 08.12.2007).
10. Seeff L. B. Natural history of chronic hepatitis C // Hepatology. — 2002. — Vol. 36, № 5, Suppl. 1. — S35 — S46.
11. Masuko K., Mitsui T., Iwano K. et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 334. — P. 1485–1490.
12. Minola E., Prati D., Suter T. et al. Age at infection affects the long term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C/Blood. — 2002. — Vol. 99. — P. 4588–4591.
13. Pagliaro L., Peri V., Linea C. et al. Natural history of chronic hepatitis C // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 31. — P. 28–44.
14. Mark Danta, Gregory J. Dore, et al. Factors associated with severity of hepatic fibrosis in people with chronic hepatitis C infection // MJA. — 2002. — Vol. 177, № 5. — P. 240–245.
15. Ortiz V., Berenguer M., Rayon J. M. et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 2408–2414.
16. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. For the OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR and DOSVIRC groups. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // Lancet. — 1997. — Vol. 349. — P. 824–832.
17. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34. — P. 730–739.
18. Hot topics in hepatitis C virus treatment: Recommendations from an AISF/SIMID/SIMAST Expert Opinion Meeting [online] (2009).
19. Ohishi W., Kitamoto M., Aikata H. et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection in Japan // Scand. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 894–900.
20. Kobayashi S., Takeda T., Enomoto M. et al. Development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C who had a sustained virological response to interferon therapy: a multicenter, retrospective cohort study of 1124 patients // Liver Int. — 2007. — Vol. 27. — P. 186–191.
21. Sumit Sharma, Shahid Habib, Preeti Agrawal. Hepatitis C Virus Infection in the Elderly Population // J. Am. Geriatric Ass. — 2008. — Vol. 16, № 5. — P. 38–46.
22. Benhamou Y., Bochet M., Di Martino V. et al. for the Multivirc Group. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients // Hepatology. — 1999; 30. — P. 1054–1058.
23. Skowronski M., Zozulinska D., Juszczyk J., Wierusz-Wysocka B. Hepatitis C virus infection: Evidence for an association with type 2 diabetes // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29. — P. 750–751.

24. *Yano M., Kumada H., Kage M. et al.* The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 23, № 6. — P. 1334–1340.
25. *Mehta S. H., Brancati F. L., Sulkowski M. S. et al.* Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in United States // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 133. — P. 592–599.
26. *Hourigan L. F., Macdonald G. A., Purdie D. et al.* Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1214–1219.
27. *Tong M. J. et al.* Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1463–1466.
28. *Thabut D. et al.* Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 1260–1267.
29. *Thabut D., Calvez S. L., Thibault V. et al.* Hepatitis C in 2410 patients 65 years or older: A severe and neglected curable disease // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38, Suppl. 1. — 424A.
30. *Marcellin P., Boyer N., Gervais A. et al.* Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA patients with chronic hepatitis C // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2444–2451.
31. *Lau J., Tam R., Liang T et al.* Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV-infection // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 35. — P. 1002–1009.
32. *Horiike N., Masumoto T., Nakanishi K. et al.* Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol Hepatol.* — 1995. — Vol. 10. — P. 246–249.
33. *Rikako K., Yasuji Arase. et al.* Efficacy of Interferon Therapy in Elderly Patients with Chronic Hepatitis C, Tokyo, Japan // *Intervirol.* — 2006. — Vol. 49. — P. 121–126
34. *Schmucker D. L.* Hepatocyte fine structure during maturation and senescence // *J. Electron. Microsc. Tech.* — 1990. — Vol. 14. — P. 106–125.
35. *Antonucci G., Longo M. A., Angeletti C. et al.* The effect of age on response to therapy with peginterferon alpha plus ribavirin in a cohort of patients with chronic HCV hepatitis including subjects older than 65 yr // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1383–1391.