

РЕПЛИКАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРОЗА И ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Дроздов В.Н., Винницкая Е.В., Шулятьев И.С., Шапошникова Н.А., Борунова Ж.В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Шапошникова Наталья Александровна
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86
E-mail: natalka1212@rambler.ru

Хронический вирусный гепатит В (HBV) остается одним из наиболее изучаемых заболеваний в гепатологии. Носители HBV представляют группу высокого риска развития цирроза печени (ЦП), печеночно-клеточной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1; 2]. Уровень пятилетнего прогрессирования HBV в ЦП в отсутствии терапии колеблется в пределах 12–20%, а прогрессирование ЦП с формированием осложнений в виде отечно-асцитического синдрома, портальной гипертензии и т. д. происходит с ежегодной частотой около 5%. Риск ГЦК у больных, инфицированных вирусом гепатита В, выше относительно неинфицированных в 100 раз. Все это приводит к высокой смертности: ежегодно от заболеваний печени, связанных с HBV, в мире умирают 1,5–2,0 млн человек [3–6].

Одной из важных проблем в практическом здравоохранении является выработка критериев оценки риска прогрессирования HBV-инфекции в ЦП. Результаты ряда эпидемиологических исследований указывают на уровень вирусной нагрузки как на основной фактор, определяющий исход HBV-инфекции [7; 8]. Задачей данного исследования было оценить взаимосвязь между уровнем вирусемии HBV и степенью поражения печени. Для установления такой взаимосвязи была проанализирована частота HBV-инфекции среди больных, поступивших в ЦНИИ гастроэнтерологии, уровень вирусной нагрузки, функциональное состояние печени и степень фиброза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На наличие HBV-инфекции было обследовано 9715 человек, находящихся на стационарном лечении в ЦНИИ гастроэнтерологии. В качестве скрининга было проведено иммунологическое обследование на HBs-Ag. В случае выявления у больных сывороточного маркера было проведено исследование методом ПЦР (качественное и количественное) на наличие HBV DNA. Исследование

проводилось с помощью Realtime PCR на амплификаторе — аппарате *Smartsyler II* фирмы *Serphede*, использовались реактивы производства «Интерлабсервис». За положительный качественный тест принимали обнаружение у больного более 50 коп./мл при качественном определении, в случае положительного ответа проводилось количественное определение ДНК ВГВ с разрешающей способностью 500 коп. мл. Больным с положительным тестом на HBV DNA проводилась непрямая ультразвуковая эластометрия с помощью аппарата *FibroScan* с определением эластичности ткани печени и оценкой степени фиброза по шкале METAVIR. Для определения функционального состояния печени проводилось биохимическое исследование крови, включающие определение АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина. Биохимические исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе *Olympus* с применением коммерческих наборов реактивов фирмы *Olympus*.

Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи пакета статистических программ *Statistika 6.0*, «нулевую гипотезу» проверяли при помощи критерия дисперсии *F*, для оценки разницы параметрических критериев использовался критерий Стьюдента, для оценки непараметрических критериев использовались χ^2 , критерий Фишера, Манна — Уитни. Наличие взаимосвязи между двумя параметрами определяли при помощи корреляционного анализа по Пирсону или Спирмену. Средние значения рассчитывали как среднюю $\pm \sigma$, для параметрических критериев рассчитывали медиану и отклонения по 25 и 75 процентилям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было обследовано 9715 больных, проходивших обследование и лечение в ЦНИИГ. HBs-Ag выявлен у 196 (2,0%) человек, у 6 (0,06%) одновременно с

HBs-Ag были выявлены anti-HCV. Исследование HBV DNA было выполнено у 148 больных, причем у 110 из них HBs-Ag был обнаружен при скрининге и 38 больным исследование было назначено по клиническим показаниям, при отрицательном тесте на наличие HBs-Ag в сыворотке. Качественный тест на HBV DNA был положителен в 77,3% (85 больных), больных с наличием HBs-Ag в крови, среди больных с отрицательным HBs-Ag, ни в одном случае HBV DNA не была обнаружена.

Исследование было проведено на всей когорте больных, вне зависимости от жалоб или каких-либо изменений со стороны печени, и, следовательно, полученные данные можно экстраполировать на все группы стационарных больных. Используя полученные результаты, можно предположить, что частота HBV-инфекции среди поступающих в стационары может составлять по данным исследования HBs-Ag — 1,8–2,2% (95% ДИ), по данным ПЦР исследования на DNA HBV — 0,96–1,36%.

Результаты количественного определения HBV DNA носили непараметрический характер: медиана равнялась 5700 (600–81 000) коп./мл. Исходя из полученных результатов больные были распределены на три группы: 1-я группа — 21 больной, у которых количество копий HBV DNA было менее 600, составляли 25 перцентилей, 2-я группа — 39 больных, у которых число копий соответствовало медиане, и 3-я группа — 21 больной,

у которых было обнаружено 81 тысяча и более копий, они соответствовали 75 перцентилем.

Достоверное дисперсионное распределение отмечалось по уровню ЩФ ($F = 5,39; p = 0,006$) и ГГТП ($F = 5,7; p = 0,005$). Достоверно выше были средние значения активности этих ферментов у больных 3-й группы (табл. 1). По уровню АСТ, АЛТ, билирубина достоверного дисперсионного распределения не отмечалось. Установленная взаимосвязь свидетельствовала, что степень вирусной нагрузки взаимосвязана с уровнем ЩФ и ГГТП как ферментов холестаза, который является одним из признаков развития фиброза печени и начала формирования цирроза печени как следствия изменения архитектуры печеночной паренхимы вследствие формирования ложных долек.

При анализе данных, полученных при определении плотности ткани печени методом ультразвуковой эластометрии, было установлено, что у больных 1-й и 2-й групп эластичность печеночной ткани достоверно не различалась и составляла $8,41 \pm 4,38$ и $6,27 \pm 2,22$ кПа соответственно, в то время как у больных 3-й группы она составила $13,1 \pm 11,6$ кПа и была достоверно выше ($p < 0,05$) как для 1-й, так и 2-й групп больных (см. рис.). При корреляционном анализе также была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и результатами ультразвуковой эластометрии печени, коэффициент корреляции по Пирсону $r_p = 0,38, p = 0,019$.

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В			
	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 21)
АЛТ	84,4 ± 129,3	38,6 ± 44,4	57,1 ± 39,1
АСТ	75,7 ± 125,6	30,11 ± 19,2	61,6 ± 44,7
ЩФ	88,4 ± 50,2	75,9 ± 22,2	108,8 ± 47,7*
ГГТП	47,8 ± 50,2	24,7 ± 11,6	118,0 ± 204*
Билирубин	22,2 ± 17,7	19,7 ± 11,7	27,2 ± 15,7

* Достоверность разницы по сравнению с группами 1 и 2, $p < 0,05$, по критерию Ньюмена — Кейлса.

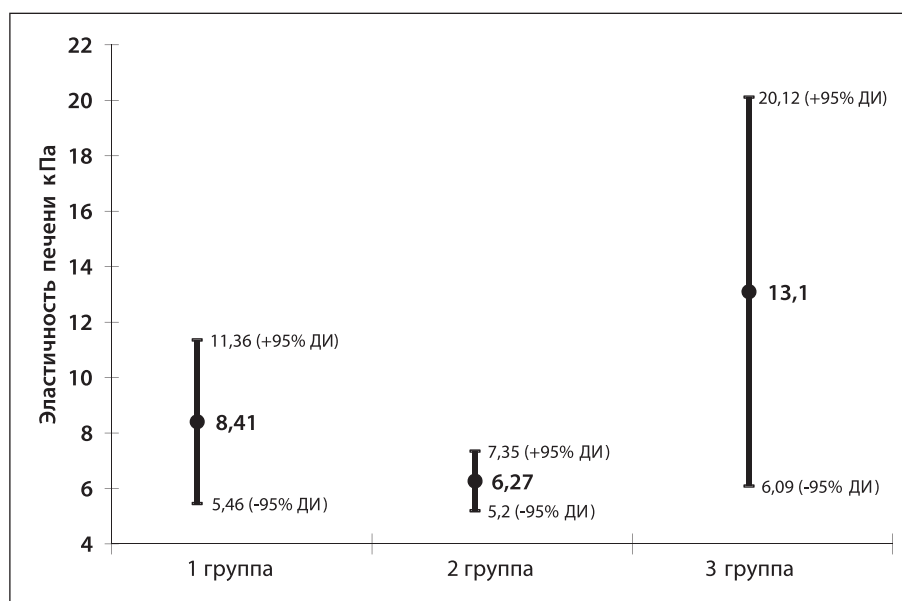
Таблица 2

СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПО ШКАЛЕ METAVIR			
Степень фиброза	1-я группа (n = 21)	2-я группа (n = 43)	3-я группа (n = 21)
0	5	20	5
I	7	10	4
II	1	9	2
III	4	4	2
IV	4	0	8

При оценке степени фиброза у выделенных нами групп больных по шкале METAVIR больные распределились следующим образом (табл. 2).

У больных 1-й и 2-й групп чаще всего встречался фиброз печени 0–I степени, таких больных было 57% среди 1-й группы и 69,8% — во второй, в то время как среди больных 3-й группы 47,6% больных

имели фиброз печени III–IV степени. Таким образом, у больных с вирусной нагрузкой до 81 тыс. копий частота тяжелых степеней фиброза была достоверно реже по критерию Фишера $p = 0,019$. Установленная взаимосвязь между уровнем вирусной нагрузки и степенью фиброза позволила рассчитать



Эластичность ткани печени у больных с различным уровнем вирусной нагрузки

относительный риск наличия фиброза печени в зависимости от вирусной нагрузки. Были рассчитаны ОР тяжелых степеней фиброза печени у больных при вирусной нагрузке свыше 100 тыс. копий в мл. ОР развития фиброза III и выше степени составил 2,14 (1,1–4,2; 95% ДИ), а IV степени — 6,1 (2,04–18,0; 95% ДИ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами сопоставления подтверждают патогенетическую взаимосвязь уровня вирусной нагрузки со степенью фиброза печени. Повышение вирусной нагрузки более 100 тыс. копий в мл может быть одним из дополнительных критериев для начала проведения активной терапии HBV даже при отсутствии или незначительно выраженном цитолитическом синдроме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beasley R.P. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatic carcinoma // *Cancer*. — 1988. — Vol. 61. — P. 1942–1956.
2. Fattovich G., Brollo L., Giustina G. et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B // *Gut*. — 1991. — Vol. 32, № 3. — P. 294–298.
3. Liaw Y.-F. et al. // *Antiviral Therapy*. — 2010. — Vol. 15, suppl. 3. — P. 25–33.
4. Исаков В.А. Современная стратегия лечения хронического гепатита В: достижения и перспективы // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2007. — № 2. — С. 107–112.
5. Yuen M.F., Yuan H.J., Wong D.K. et al. Prognostic determinants for chronic hepatitis B in Asians: therapeutic implications // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, № 11. — P. 1610–1614. Epub 2005 May 4.
6. Te H.S., Jensen D.M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview // *Clin. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 1–21, vii.
7. World health organization strategy for control of Hepatitis B // *Control of virus disease* / Ed. E. Kurstan. 2nd ed. — N.-Y.: Marcel Dekker Inc., Ghendon Y.Z., 1993. — P. 141–164.
8. Chen J.-D., Yang H.-I., Iloeje U.H. et al. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease / *Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group* // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138, № 5. — P. 1747–1754.
9. Chen C.J., Yang H.I., Su J. et al. (The REVEAL-HBV Study Group). Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // *JAMA*. — 2006. — Vol. 295. — P. 65–73.