

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.9+616-004

Перспективы лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами в цирротической стадии

Э. В. Волков¹, О. И. Соколова^{1,2}, А. Я. Комарова^{1,2},
А. А. Караваева¹, А. А. Яковлев^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Российская Федерация, 191167, Санкт-Петербург, Миргородская ул., 3

Для цитирования: Волков Э. В., Соколова О. И., Комарова А. Я., Караваева А. А., Яковлев А. А. Перспективы лечения пациентов с хроническими вирусными гепатитами в цирротической стадии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 1. С. 16–23. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.102>

Целью работы являлась оценка показаний и противопоказаний к трансплантации печени у пациентов с цирротической стадией хронического вирусного гепатита. Согласно критериям EASL 2015, показания были выявлены у 59,4% пациентов. К людям трудоспособного возраста относились 64,1%. Количество больных с хроническим вирусным гепатитом С составило 56,3%. Наиболее значимым противопоказанием явился активный алкоголизм/наркомания — 76%. Злокачественные новообразования внепеченочной локализации были выявлены в 19% случаев, а активная внепеченочная инфекция — у 5%. Было показано, что на количество летальных исходов в текущую госпитализацию значимо влияли: величина показателя шкалы модели для оценки терминальной стадии заболеваний печени, наличие гепатоцеллюлярной карциномы, активный алкоголизм, активная внепеченочная инфекция, злокачественные новообразования внепеченочной локализации. Среди госпитализированных с диагнозом «хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия» 40% пациентов имели показания и не имели противопоказаний к трансплантации печени. В условиях недостаточного количества операций по трансплантации печени, высокой летальности пациентов, в том числе трудоспособного возраста без противопоказаний к данной операции, необходим поиск эффективных средств для своевременного лечения с эффективным влиянием на патологические механизмы для предотвращения возникновения необходимости в пересадке печени.

Ключевые слова: цирроз печени, декомпенсированный цирроз, трансплантация печени, хронический вирусный гепатит С, шкала модели для оценки терминальной стадии заболеваний печени.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2018

Введение

Проблема вирусных гепатитов занимает одно из центральных мест в системе здравоохранения как во всем мире, так и в Российской Федерации. Растут заболеваемость и смертность, связанные с данным полиэтиологическим заболеванием [1]. В настоящее время цирроз печени как исход хронического вирусного гепатита является одной из ведущих причин трансплантации печени в мире. В структуре «листов ожидания» трансплантации печени пациенты с установленным диагнозом гепатита С занимают более 30 % [2].

По рекомендациям EASL 2015 в качестве основного критерия для определения показаний к трансплантации печени используется показатель шкалы модели для оценки терминальной стадии заболеваний печени (MELD), включающий оценку уровня креатинина, общего билирубина и международное нормализованное отношение (МНО), наличия или отсутствия выполненного диализа за последние семь дней. Оценка MELD ≥ 15 служит рекомендацией для включения пациентов с терминальной стадией поражения печени в список ожидания для трансплантации печени. При этом к лабораторной оценке MELD могут быть добавлены баллы, поднимающие временной приоритет пациентам, исходя из степени негативного влияния развившихся осложнений. В случае наличия гепатоцеллюлярной карциномы дополнительные баллы добавляют, исходя из типа и распространенности опухоли [3; 4].

В «листе ожидания» трансплантации печени в Российской Федерации в течение 2015 года состояло 1062 потенциальных реципиента, из них 388 были включены в «лист ожидания» впервые в 2015 году. Несмотря на то что по итогам года произошло увеличение числа трансплантаций печени в Санкт-Петербурге (Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова) до 19 (в 2014 г. — 11), смертность в период ожидания оставалась на прежнем уровне и составляла 10,8 % [5].

Трансплантация печени является стандартной процедурой для лечения терминальной стадии хронических вирусных гепатитов [4]. Однако количество выполненных операций неспособно охватить всех пациентов, имеющих показания к трансплантации печени. Применение данного метода для лечения пациентов с цирротической стадией хронического гепатита ограничивается дефицитом донорских органов, технической сложностью и высокой стоимостью операции, а также наличием широкого спектра противопоказаний. Согласно Клиническим национальным рекомендациям Российского трансплантологического общества (пересмотр 2016 г.), к абсолютным противопоказаниям относятся: ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, внепеченочное распространение злокачественных опухолей; активная внепеченочная инфекция (туберкулез и др.), активный алкоголизм, психические заболевания, исключающие регулярный прием иммунодепрессантов [6].

Решение данной проблемы на современном этапе может заключаться в предотвращении формирования цирротической стадии хронического гепатита и улучшения показателей функционирования печени у больных с прогрессирующими стадиями. С появлением препаратов прямого противовирусного действия для лечения гепатита С и началом их применения в клинической практике произошло снижение доли пациентов с гепатитом С в «листе ожидания» трансплантации печени более чем на 30 % [7, 8]. В ближайшей перспективе (6 месяцев) после применения препа-

ратов прямого противовирусного действия и достижения устойчивого вирусологического ответа было показано снижение показателя MELD, улучшение качества жизни у больных с декомпенсированным циррозом [9].

Целью данного исследования являлась оценка показаний и противопоказаний к трансплантации печени при цирротической стадии хронического вирусного гепатита у пациентов Санкт-Петербургской клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Санкт-Петербургской клинической инфекционной больницы имени С. П. Боткина, в отделении, специализирующемся на лечении гепатитов (8-е отделение). В ходе работы были проанализированы 310 историй болезни пациентов с установленным диагнозом «хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия». Возраст пациентов составил от 25 до 83 лет, мужчин было 47,4 %, женщин — 52,6 %.

В ходе работы анализировались следующие показатели: концентрация в крови креатинина, билирубина, показатель МНО, наличие и степень выраженности варикозного расширения вен пищевода, портальной гипертензии, перестройки паренхимы печени, наличие сопутствующих заболеваний (алкоголизм, активные внепеченочные инфекции, новообразования).

Расшифровка этиологии хронического вирусного гепатита проводилась на основании выявления следующих маркеров в крови: HBsAg, HBsAb, HBcorAb, HBeAg, HBeAb, HCVAb, HDVAb. Цирротическая стадия устанавливалась с учетом клинических, лабораторных и инструментальных проявлений портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и печеночно-клеточной недостаточности.

Для оценки тяжести поражения печени и прогноза для жизни, показаний к трансплантации печени у пациентов рассчитывался показатель по шкале MELD. Использовалась стандартная формула расчета показателя MELD: $0,95 \times \text{Log } e$ (креатинин, мг/дл) + $0,378 \times \text{Log } e$ (билирубин, мг/дл) + $1,120 \times \text{Log } e$ (МНО) + 0,643.

При обработке данных и анализе результатов исследования использовали программы Microsoft Excel (Microsoft) и Statistica 6.0 (StatSoft). Оценка взаимосвязи между качественными признаками производилась с помощью критерия χ^2 Пирсона, при необходимости с поправкой Йейтса, точного теста Фишера. Показатель относительного риска (RR) использовался для сравнения вероятностей определенного исхода в зависимости от наличия фактора риска. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как видно из данных таблицы 1, распределение пациентов по этиологическому фактору, вызвавшему заболевание, было примерно равным с незначительным преобладанием хронического вирусного гепатита В и неverifiedированного.

В таблице 2 (где N — норма) представлена характеристика основных лабораторных и инструментальных показателей у исследованных пациентов.

Таблица 1. Распределение пациентов с цирротической стадией хронического вирусного гепатита по этиологическому признаку

Этиология	Количество, чел.	%
Неверифицированный гепатит	81	26,1
HBV	83	26,8
HCV	75	24,2
HBV+HCV	58	18,7
HBV+HDV	10	3,2
HBV+HCV+HDV	3	1,0
<i>Всего</i>	<i>310</i>	<i>100,0</i>

Таблица 2. Распределение пациентов по уровню различных показателей основных биохимических тестов и инструментальных исследований (n = 310)

Значения показателей	Количество, чел.	%
Билирубин		
N	59	19,0
1–1,5 × N	47	15,2
> 1,5–3 × N	80	25,8
> 3–10 × N	68	21,9
>10 × N	56	18,1
Креатинин		
N	287	92,6
1–1,5 × N	12	3,9
> 1,5–3 × N	8	2,6
> 3–6 × N	2	0,6
> 6 × N	1	0,3
МНО		
< 1,7	178	57,4
> 1,7–2,3	87	28,1
> 2,3	45	14,5
Альбумин		
< 23 г/л	18	5,7
> 23–35 г/л	61	19,6
> 35 г/л	231	74,6
ВРВП		
N	48	15,5
I ст.	88	28,6
II ст.	90	29,0
III ст.	61	19,3
IV ст.	23	7,6

Наиболее частым осложнением цирротической стадии вирусных гепатитов был асцит. Он был обнаружен у 67,7 % (210) пациентов, степень его выраженности варьировала от минимальной — обнаружение свободной жидкости в брюшной полости по результатам УЗИ — до тяжелых форм, требующих хирургической кор-

рекции. Выраженная гипоальбуминемия менее 35 г/л была выявлена только у 25 % пациентов. В то же время выраженные нарушения свертывания крови с увеличением МНО > 1,7 наблюдалось почти у половины пациентов. Различные проявления холестатического синдрома встречались у 81 % пациентов, у 18,1 % больных уровень билирубина в 10 раз превышал нормальный. Почечная недостаточность диагностировалась достаточно редко — менее чем у 10 % пациентов. У 84,5 % обследованных выявлено ВРВП, в том числе около 13 % (42) ранее перенесли кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Следует отметить, что различные осложнения цирротической стадии вирусных гепатитов никак не коррелировали с возрастом и полом пациентов, а также с этиологической причиной вирусного гепатита, приведшего к развитию цирроза печени (табл. 2).

Выявление показаний к трансплантации печени. Показания для трансплантации печени, согласно критериям EASL 2015, были выявлены у 59,4 % (184) пациентов, в том числе 64,1 % (118) из них относились к людям трудоспособного возраста. В данном исследовании гепатоцеллюлярная карцинома, как исход хронического вирусного гепатита, наблюдалась в 21 случае. С учетом невозможности по техническим причинам проводить процедуры для оценки типа опухоли все пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой были включены в группу, требующую трансплантации печени.

Среди пациентов, имеющих показания к трансплантации печени, у 73,2 % (126) имелись вирусные гепатиты с установленным инфекционным агентом. Доля больных с хроническим вирусным гепатитом С составила 56,3 % (71). Случаи хронического гепатита, вызванные исключительно вирусом гепатита С, рассматривались в совокупности с гепатитами смешанной этиологии (сочетания вирусов гепатита В и С, а также В, С и D), так как сравнение групп не выявило достоверных различий по всем исследуемым показателям ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3. Этиологическая структура пациентов с показаниями к трансплантации печени

Этиология	Количество, чел.	%
Неверифицированный гепатит	58	31,4
HBV	49	26,6
HCV	37	20,1
HBV+HCV	34	18,5
HBV+HDV	6	3,4
HBV+HCV+HDV	0	0,0
<i>Всего</i>	<i>184</i>	<i>100,0</i>

При сравнении групп пациентов с установленным и неустановленным этиологическим агентом было выявлено, что при неустановленной этиологии вероятность развития стадии, требующей пересадки печени, в 1,3 раза выше ($p < 0,01$). Данный факт, по нашему мнению, может быть связан с присутствием в группе случаев, расцененных как неверифицированные, гепатитов смешанной этиологии (вирусной + алкогольной или токсической этиологии), т. к. наличие зависимостей

от алкоголя и психоактивных веществ чаще встречалось в группе неverifiedированных гепатитов (39,7%), чем при установленном этиологическом агенте (16,2%).

Анализ противопоказаний к трансплантации печени. Из 184 пациентов, имевших показания для трансплантации печени 58 (31,5%) имели абсолютные противопоказания к операции.

Наиболее значимым противопоказанием явился активный алкоголизм/наркомания (отсутствие ремиссии в течение 6 месяцев и/или неэффективность лечения) у 44 из 58 пациентов (76%). Злокачественные новообразования внепеченочной локализации (рак легкого, аденокарциномы желудка, прямой кишки, опухоли неизвестной локализации) были выявлены в 11 (19%) случаях, а активная внепеченочная инфекция (туберкулез легких) — у 3 человек (5%).

При этом наличие у пациента противопоказаний к трансплантации печени отрицательно влияло на тяжесть заболевания, в 1,5 раза увеличивая возможность возникновения потребности в пересадке печени ($p < 0,01$, RR 1,52).

Анализ летальных исходов. За время текущей госпитализации умерло 29 пациентов. Вскрытие было произведено в 14 случаях. При анализе данных патологоанатомических заключений выявлено, что в трех случаях причиной летального исхода явилось прогрессирование онкологического процесса (гепатоцеллюлярной карциномы), в двух — кровотечение из варикозно расширенных вен различных отделов желудочно-кишечного тракта, в трех — септические осложнения, патогенетически связанные с циррозом печени (флегмона тонкого отдела кишечника). В большинстве случаев (6) причиной смерти явилась совокупность патологических состояний, характерных для цирротической стадии хронического гепатита.

Из 29 пациентов, умерших во время настоящей госпитализации, 93% (27) имели абсолютные показания к внесению в «лист ожидания», но только 31% (9) пациентов не имели абсолютных противопоказаний, и им могла бы быть произведена пересадка печени.

При статическом анализе было показано, что на количество летальных исходов в текущую госпитализацию значимо влияли следующие факторы: величина показателя MELD, наличие гепатоцеллюлярной карциномы, активный алкоголизм, активная внепеченочная инфекция (туберкулез легких), злокачественные новообразования внепеченочной локализации. Так, вероятность летального исхода за время текущей госпитализации в 9,3 раза была выше у пациентов с уровнем MELD ~ 15 и/или наличием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) ($p < 0,01$, RR 9,3) и в 6,3 раза выше при наличии абсолютных показаний ($p < 0,01$, RR 6,3).

Достоверных различий между группами пациентов с установленным и неустановленным этиологическим фактором по количеству летальных исходов в условиях текущей госпитализации не было ($p > 0,05$).

Заключение

Таким образом, из 184 пациентов, имевших показания для трансплантации печени, 126 не имели никаких противопоказаний, что составляет 40% от числа госпитализированных с диагнозом «хронический вирусный гепатит, цирротическая стадия». Для 9 человек (7%), имевших показания и не имевших противопоказаний для трансплантации печени, текущая госпитализация закончилась летальным исходом.

В условиях недостаточного количества операций по трансплантации печени, высокой летальности пациентов, в том числе трудоспособного возраста, которым разрешено проведение данной операции, необходим поиск эффективных средств для своевременного лечения пациентов с хроническим вирусным гепатитом, в том числе и в цирротической стадии.

На сегодняшний день путем решения этой проблемы является применение противовирусных препаратов прямого механизма действия для лечения хронического вирусного гепатита С, что расширяет терапевтические возможности для людей с прогрессивными стадиями заболевания, которым противопоказана трансплантация печени. Применение этих препаратов, согласно опыту зарубежных исследований, должно привести к значимому снижению доли вирусных гепатитов в «листе ожидания» трансплантации печени.

В дальнейшей перспективе необходима разработка и совершенствование медикаментозных методов лечения, а также профилактика модифицируемых противопоказаний, таких как активный алкоголизм и наркомания, активная внепеченочная инфекция, которые значимо увеличивают летальность пациентов с терминальными стадиями хронических вирусных гепатитов.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 66, issue 1, pp. 153–194.
2. Mannalithara A., Chan J. L., Hagerty D., Kim W. R. FRI-485 — Model for end stage liver disease score dynamics in NASH patients awaiting liver transplantation and waitlist outcomes. *J. Hepatol.*, 2017, vol. 66, issue 1, p. 436.
3. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 2012, vol. 56, issue 4, pp. 908–943.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 64, pp. 433–485.
5. *Transplantologiya: itogi i perspektivy [Transplantation: results and perspectives]*. Ed. by S. V. Got'e. Moscow, Tver', Triada Publ., 2016, vol. VII, p. 41. (In Russian).
6. *Transplantatsiya pecheni. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Liver transplantation. The national clinical guidelines]*. Moscow, 2016. 64 p. (In Russian)
7. Flemming J. A., Kim W. R., Brosgart C. L., Terrault N. A. Reduction in Liver Transplant Wait-Listing in the Era of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Hepatology*, 2017, vol. 65, no. 3, pp. 804–812.
8. Goldberg D., Ditah I. C., Saeian K., Lalehzari M., Aronsohn A., Gorospe E. C., Charlton M. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*, 2017, vol. 152, issue 5, pp. 1090–1099.
9. Foster G. R., Irving W. L., Cheung M. C. M., Walker A. J., Hudson B. E., Verma S., McLauchlan J., Mutimer D. J., Brown A. Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *J. Hepatol.*, 2016, vol. 64, issue 6, pp. 1224–1231.

Статья поступила в редакцию 28 сентября 2017 г.

Статья принята в печать 22 октября 2017 г.

Контактная информация:

Волков Эдуард Васильевич — аспирант; eddispb@yandex.ru

Соколова Ольга Игоревна — канд. мед. наук, доц.; olgasokolova.md@gmail.com

Комарова Александра Яновна — канд. мед. наук, доц.; alexandra-yanovna@yandex.ru

Караваева Александра Александровна — ординатор; aleksandra.ivanova.spb@inbox.ru

Яковлев Алексей Авенирович — д-р мед. наук, проф.; aay28@yandex.ru

Prospects for the treatment of patients with chronic viral hepatitis with cirrhosis

E. V. Volkov¹, O. I. Sokolova^{1,2}, A. Ya. Komarova^{1,2}, A. A. Karavaeva¹, A. A. Yakovlev^{1,2}

¹ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² S. P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, 3, Mirgorodskaya ul., St. Petersburg, 191167, Russian Federation

For citation: Volkov E. V., Sokolova O. I., Komarova A. Ya., Karavaeva A. A., Yakovlev A. A. Prospects for the treatment of patients with chronic viral hepatitis with cirrhosis. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 1, pp. 16–23. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.102>

We performed a retrospective cohort study at S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia from January to December 2014. The purpose of this study was to evaluate indications and contraindications for liver transplant in cirrhotic patients with chronic hepatitis. We analyzed 310 medical record of patients with established diagnosis “Chronic viral hepatitis, cirrhosis”. According to the EASL 2015, 59.4 % (184) of patients with liver cirrhosis had one or multiple indications for liver transplantation. 64.1 % (118) patients were of working age. Chronic hepatitis C virus infection was detected in 56.3 % (71). The most significant contraindication was active alcohol or drug addiction: 76 % (44). Extrahepatic malignant neoplasms detected in 19 % (11) and active extrahepatic infection in 5 % (3). Risk factors of mortality during the current hospitalization were significantly associated with the MELD score, the presence of hepatocellular carcinoma, active alcoholism, active extrahepatic infection and extrahepatic malignant neoplasms. Among patients hospitalized with the diagnosis “Chronic viral hepatitis, cirrhosis”, 40 % (126) had indications and had no contraindications for liver transplantation. Under the conditions of an insufficient number of liver transplantations, high mortality, especially in working-age patients with no contraindications for this operation, it is necessary to find early treatment with effective influence on the pathological mechanisms to prevent the need for liver transplantation.

Keywords: liver cirrhosis, decompensated cirrhosis, liver transplantation, chronic hepatitis C virus infection, MELD score.

Author's information:

Volkov Eduard V. — Postgraduate; eddispb@yandex.ru

Sokolova Olga I. — PhD, Associate Professor; olgasokolova.md@gmail.com

Komarova Aleksandra Ya. — PhD, Associate Professor; alexandra-yanovna@yandex.ru

Karavaeva Aleksandra A. — Resident; aleksandra.ivanova.spb@inbox.ru

Yakovlev Aleksei A. — MD, Professor; aay28@yandex.ru