

А.О. Гаврилюк

Морфологічні та біохімічні показники некро-запальних і фібротичних змін у печінці та їх зв'язок з вірусним навантаженням у хворих на ХВГ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Ключові слова: хронічні вірусні гепатити, вірусне навантаження, індекс гістологічної активності, стадія фіброзу.

Обстежені 255 хворих на хронічний вірусний гепатит. Встановлено, що індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки при біопсії не залежать від генотипу HCV у хворих на хронічний вірусний гепатит С та статусу HBeAg у хворих на хронічний вірусний гепатит В. У хворих з мікст-гепатитом В+С індекс гістологічної активності є вищим за умови домінування реплікації HBV. Вірусне навантаження у хворих на хронічний вірусний гепатит С і В слабо вірогідно корелює з індексом гістологічної активності при біопсії та не корелює зі стадією фіброзу. У 40% хворих на хронічний вірусний гепатит С та 23% пацієнтів з хронічним вірусним гепатитом В і низьким вірусним навантаженням індекс гістологічної активності перевищував 9 балів, у 26% та 41% хворих, відповідно, стадія фіброзу печінки перевищувала 2 бали.

Морфологические и биохимические показатели некро-воспалительных и фибротических изменений в печени и их связь с вирусной нагрузкой у больных ХВГ

А.О. Гаврилюк

Обследованы 255 пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Установлено, что индекс гистологической активности и стадия фиброза не зависят от генотипа вируса гепатита С у больных с хроническим вирусным гепатитом и не зависят от HBeAg-статуса у больных с хроническим вирусным гепатитом В. У пациентов с микст-гепатитом В+С индекс гистологической активности был выше при преобладании репликации вируса гепатита В. Вирусная нагрузка у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и В достоверно слабо коррелирует с индексом гистологической активности и не коррелирует со стадией фиброза. У 40% больных с хроническим вирусным гепатитом С и 23% больных с хроническим вирусным гепатитом В и низкой вирусной нагрузкой индекс гистологической активности превышал 9 баллов, а у 26% и 41% больных, соответственно, стадия фиброза превышала 2 балла.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты, вирусная нагрузка, индекс гистологической активности, стадия фиброза.

Патология. – 2012. – №2 (25). – С. 29–32

Morphological and biochemical indices of necro-inflammatory and fibrotic changes in the liver and their relationship between viral load in patients with CVH

А.О. Gavriilyuk

The study involved 255 patients with chronic viral hepatitis. It was found that histological activity index and fibrosis stage do not depend on the genotype of HCV in patients with CHC and do not depend on HBeAg status in patients with CHB. In HBV/HCV coinfecting patients histological activity index was higher if HBV replication is dominated. Viral load in patients with CHC and CHB significantly weakly correlates with HAI and does not correlate with fibrosis stage. In 40% of patients with CHC and 23% of patients with CHB and low viral load HAI was > 9 points, and in 26% and 41% of patients respectively fibrosis stage was > 2 points.

Key words: chronic viral hepatitis, viral load, histological activity index, fibrosis stage.

Pathologia. 2012; №2 (25): 29–32

Сотні мільйонів пацієнтів страждають на хронічні вірусні гепатити (ХВГ), у 25–30% з них захворювання прогресує з розвитком фіброзу та цирозу печінки [1,10]. Цироз печінки є найчастішою причиною смерті при патології шлунково-кишкового тракту і посідає 7 місце серед усіх причин смерті від неонкологічних захворювань [8]. Поширеність і захворюваність на цироз печінки в Україні в 1997–2005 роках зросли на 35,3% та 93,3% відповідно, й у в 2005 році смертність від цирозу та його ускладнень складала 30,1 на 100 тис. дорослого населення [2].

Пригнічення вірусної реплікації та повна елімінація вірусу є глобальною метою лікування хворих на ХВГ. Величина вірусного навантаження у хворих на ХВГ В визначає тактику лікування, а характер вірусної кінетики при ХВГ В та ХВГ С є вагомим предиктором ефективності етіотропної терапії [5]. У кількох ретроспективних

дослідженнях продемонстровано, що у хворих на ХВГ В сироватковий рівень HBV DNA корелює з ризиком розвитку цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [9,11]. Водночас, у клінічній практиці нерідкими є випадки виявлення значної запальної активності та виразного фіброзу печінки у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням, і сьогодні достеменно не відомо, якою мірою інтенсивність вірусної реплікації визначає важкість морфологічних змін при ХВГ.

Мета роботи

Визначити зв'язок між вірусним навантаженням та важкістю некро-запальних і фібротичних змін печінки у хворих на ХВГ С, В та В+С.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежені 255 хворих на ХВГ В, С та В+С, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лі-

Клініко-епідеміологічна характеристика обстежених пацієнтів (n=255)

Характеристика хворих	Кількість хворих		
	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ В +С
Загальна кількість хворих	136	68	51
Вірусологічні характеристики	генотип 1б – 95 генотип 2 – 6 генотип 3, 3а – 24	НВе «+» – 52 НВе «-» – 16	реплікація HCV – 37 реплікація HBV – 14
Вірусне навантаження (IU/мл)	>600*10 ³ – 35 ≤600*10 ³ – 42	>20*10 ³ – 31 ≤20*10 ³ – 21	–
Активність трансаміназ: нормальна підвищена	32 104	17 51	14 37
Гістологічна активність гепатиту: мінімальна низька помірна висока	17 58 44 17	16 26 24 2	12 7 18 14
Гістологічна стадія фіброзу: 0 балів 1 бал 2 бали 3 бали 4 бали	12 21 48 35 20	4 15 25 18 6	5 10 21 14 11

куванні у гепатологічному центрі Запорізької області та Вінницькому міському гепатологічному центрі. У дослідження не залучали осіб, які вживали сурогати алкоголю або гепатотоксичні препарати. Діагноз ХВГ С підтверджували наявністю анти-HCV та HCV-RNA в сироватці крові. Діагноз ХВГ В підтверджували наявністю HbsAg, HBeAg /анти-HBe та HBV-DNA в сироватці крові. Діагноз хронічного мікст-гепатиту В+С підтверджували наявністю відповідних маркерів HCV та HBV інфекції. Усім хворим проведено черезшкірну трепанобіопсію печінки (голки Uni-Cut і BioCut 14-16G) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів і визначенням індексу гістологічної активності (ІГА) за Knodell R.G., Desmet V. С. та індексу фіброзу печінки (ІФ) за METAVIR [3,4,6]. Статистичну обробку даних проводили в «MS Excel XP».

Клініко-епідеміологічну характеристику хворих наведено в *табл. 1*. Більшість обстежених склали пацієнти з ХВГ С (136 осіб). Серед них найчастіше виявляли 1б генотип HCV (69,8%), рідше – 3 та 3а генотипи (22,1%). Вірусне навантаження визначено у 77 пацієнтів. У 45%

з них відзначено високу реплікативну активність HCV, у 55% – низьку. У 76% хворих на ХВГ С виявлявся виразний цитолітичний синдром, у 24% хворих реєстрували постійно нормальні рівні трансаміназ. Помірна або висока активність некрозапальних змін у печінці мала місце 45% пацієнтів, у 76% діагностовано виразний фіброз печінки (≥2 балів). Другу групу склали хворі на ХВГ В (68 осіб), переважну більшість (76%) становили пацієнти з HBeAg «+» гепатитом В. Вірусне навантаження визначено у 52 хворих, висока активність вірусної реплікації мала місце у 59% випадків. Підвищений рівень трансаміназ визначено у 75% хворих, а помірна і висока гістологічна активність гепатиту та виразний фіброз печінки мали місце у 38 та 35% пацієнтів відповідно. Третю групу склали 51 хворий на хронічний вірусний мікст-гепатит В+С, при цьому у більшості з них домінувала реплікація HCV (72%). У 73% хворих на ХВГ В+С реєстрували підвищені рівні трансаміназ, у 63% – помірну або високу активність некрозапальних змін, 49% – виразний фіброз печінки.

Таблиця 2

Індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки у хворих на ХВГ С, В та В+С залежно від вірусних чинників (M±m)

Морфологічні зміни	ХВГ С		ХВГ В		ХВГ В+С	
	Генотип HCV		Статус HBeAg		Домінування реплікації	
	1b	3, 3a	позит.	негат.	HCV	HBV
ІГА, бали	8,71±0,52	7,55±0,50	6,71±0,44	6,35±1,03	8,16±0,91	11,2±1,16*
ІФ, бали	2,04±0,11	1,76±0,13	1,85±0,22	1,81±0,18	1,71±0,14	2,06±0,12

Примітка: * – вірогідна різниця (p<0,05).

Результати та їх обговорення

Встановлено, що рівень віремії у хворих на ХВГ С та В вірогідно не корелює з активністю АЛТ сироватки крові ($r=0,18$ та $0,16$ відповідно, $p>0,05$). Як видно з *табл. 2*, генотип HCV не мав суттєвого впливу на важкість запальних і фібротичних процесів у печінці у хворих на ХВГ С, відзначено тенденцію до суттєвіших змін у печінці хворих, інфікованих 1b генотипом HCV. Статус HBeAg у хворих на ХВГ В також не пов'язаний з важкістю морфологічних змін при біопсії і ІГА та ІФ у пацієнтів з HBeAg-позитивним і HBeAg-негативним ХВГ В практично не відрізнялись. Вірусна взаємодія при хронічному мікст-гепатиті В+С, як відомо, характеризується домінуванням одного збудника та пригніченням реплікації іншого. З'ясувалось, що у пацієнтів з переважною реплікацією HBV ІГА вірогідно на 40% вищий від такого у пацієнтів з реплікацією HCV, а ІФ виявляв тенденцію до зростання.

У хворих на ХВГ С з високим вірусним навантаженням ($>600 \cdot 10^3$ IU/мл) реестрували вірогідно більші ІГА та ІФ, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням (*рис. 1*).

Водночас, у 40% хворих з низьким рівнем віремії виявляли помірну й високу активність запального процесу в печінці (>9 балів), а у 26% – виразний фіброз печінки (>2

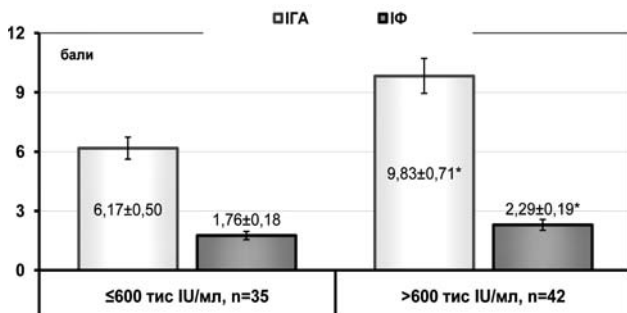


Рис. 1. ІГА та ІФ у хворих на ХВГ С з високою і низькою реплікацією вірусу (M±m).
Примітка: * – вірогідна різниця ($p<0,05$).

балів). Вірусне навантаження певним чином впливало на виразність морфологічних змін у хворих на ХВГ В (*рис. 2*). Так, ІГА у пацієнтів з високим рівнем віремії ($>20 \cdot 10^3$ IU/мл) був вірогідно, на 23% вищим, ніж у пацієнтів з низьким рівнем. У 23% хворих з вірусним навантаженням $>20 \cdot 10^3$ IU/мл ІГА при біопсії перевищував 9 балів, а у 41% хворих діагностовано виразний фіброз печінки.

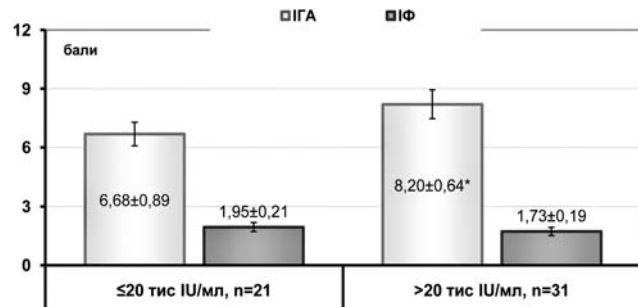


Рис. 2. ІГА та ІФ у хворих на HBeAg-позитивний ХВГ В з високою і низькою реплікацією вірусу (M±m).
Примітка: * – вірогідна різниця ($p<0,05$).

При детальнішому аналізі взаємозв'язку між основними морфологічними показниками важкості ХВГ С і вірусним навантаженням встановлено, що у пацієнтів з помірною та високою активністю запалення вірусне навантаження була вірогідно більшим, ніж у пацієнтів з мінімальною активністю (*табл. 3*). Привертають увагу досить значні індивідуальні коливання віремії у даних підгрупах хворих. У хворих на ХВГ В з помірною активністю запального процесу рівень HBV DNA в сироватці крові був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з мінімальною та низькою активністю запалення. Інтенсивність вірусної реплікації у хворих на ХВГ В і С з різною важкістю фіброзу печінки була майже зіставлюваною. Кореляційний аналіз засвідчив, що вірусне навантаження у хворих на ХВГ С і В слабо вірогідно корелює з ІГА при біопсії ($r=0,22$ та $0,26$, відповідно) та не корелює зі стадією фіброзу.

Таблиця 3

Вірусне навантаження у хворих на ХВГ С і В залежно від індексу гістологічної активності та стадії фіброзу печінки (M±m)

Морфологічні зміни		ХВГ С		ХВГ В	
ІГА, бали	1–3	383±100	$r_{(sp)}=0,22$ $p<0,05$	32,0±8,77	$r_{(sp)}=0,26$ $p<0,05$
	4–8	4760±2979		42,4±11,2	
	9–12	2236±920*		79,9±14,1*#	
	13–18	13613±9713*		164±36	
ІФ, бали	0–1	4581±3682	$r_{(sp)}=0,19$ $p>0,05$	55,6±7,85	$r_{(sp)}=0,11$ $p>0,05$
	2	2444±956		54,5±12,9	
	3–4	7509±4590		76,7±22,5	

Примітки: * – вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІГА 1–3 бали; # – вірогідна різниця ($p<0,05$) порівняно з ІГА 4–8 балів.

Отримані дані засвідчили, що рівень віремії, який являє собою баланс між вірусною реплікацією та вірусною елімінацією, у хворих на ХВГ В і С досить слабо пов'язаний з важкістю некрозапальних змін у печінці та не пов'язаний з важкістю фіброзу печінки. Більше того, у значної частки хворих з низьким вірусним навантаженням виявляють важкі ушкодження печінки при біопсії – ІГА >9 балів та ІФ >2 балів, зокрема такі морфологічні зміни є показаннями для проведення протівірусної терапії [5]. Отримані дані узгоджуються з результатами окремих робіт. Зокрема показано, що частота виявлення значних гістологічних змін у хворих на ХВГ В з низьким вірусним навантаженням і підвищеними рівнями трансаміназ складає 62% і є вищою від такої у пацієнтів з високим вірусним навантаженням, однак постійно нормальними рівнями АЛТ та АСТ сироватки крові [7]. У роботі Е. Molina-Pérez та співавт. продемонстровано, що у хворих на ХВГ В з помірним або значним цитолітичним синдромом істотні гістологічні зміни виявляли з практично однаковою частотою у осіб з високим і низьким вірусним навантаженням, що складало 48,7% та 39,6% відповідно [13]. Такі закономірності частково можуть бути пов'язані з тим, що інтенсивність віремії при хронічній HBV інфекції постійно коливається під впливом імунних факторів макроорганізму [5]. ХВГ С, як відомо, характеризується стійкішим рівнем віремії. J.R. Ticehurst та співавт. продемонстрували, що зростання базального (до початку лікування) вірусного навантаження асоціюється з деяким збільшенням ІГА та ІФ при біопсії [12].

Наведені дані дозволяють вважати, що у хворих на ХВГ С і В з низьким вірусним навантаженням або нормальними рівнями трансаміназ сироватки крові доцільно виконувати пункційну біопсію печінки з наступним визначенням ступеня запальної активності запалення та стадії фіброзу, що дозволить не лише об'єктивно оцінити важкість захворювання, але й прийняти рішення про проведення протівірусної терапії у значної частки пацієнтів.

Висновки

Індекс гістологічної активності та стадія фіброзу печінки при біопсії не залежать від генотипу HCV у хворих на ХВГ С і статусу HBeAg у хворих на ХВГ В. У хворих з мікст-гепатитом В+С індекс гістологічної активності є вищим за умови домінування реплікації HBV.

Вірусне навантаження у хворих на ХВГ С і В слабо вірогідно корелює з ІГА при біопсії ($r=0,22$ та $0,26$, відповідно, $p<0,05$) та не корелює зі стадією фіброзу.

У 40% хворих на ХВГ С і 23% ХВГ В з низьким вірусним навантаженням виявлялась помірна або висока

активність запального процесу в печінці (>9 балів), у 26% та 41% хворих відповідно – виразний фіброз печінки (>2 балів).

Перспективним напрямком подальших досліджень є визначення морфологічних ознак вірус-індукованого ураження печінки, що в майбутньому дозволить оптимізувати існуючі підходи до прогнозування перебігу захворювання.

Список літератури

1. *Бабак О.Я.* Фіброз печені: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №2 (46). – С. 5–17.
2. *Філіппов Ю.О.* Захворюваність основними хворобами органів травлення в Україні: аналітичний огляд офіційних даних Центру статистики МОЗ України / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скирда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ: Журфонд, 2007. – С. 3–15.
3. *Bedossa P.* The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C / P. Bedossa., T. Poynard // Hepatol. – 1996. – №24. – P. 289–293.
4. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R.G. Knodell, K.G. Ishak, W.C. Black [et al.] // Hepatol. – 1981. – №1. – P. 431–435.
5. Hepatology: A Clinical Textbook / [S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al.]. – [Snd Edition]. – Flying Publisher, 2010. – 509 p.
6. Histological grading and staging of chronic hepatitis / K. Ishak, A. Baptista., L. Bianchi. [et al.] // J. Hepatol. – 1995. – № 22. – P. 696–699.
7. Is there a meaningful serum hepatitis B virus DNA cutoff level for therapeutic decisions in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B virus infection? / G.V. Papatheodoridis, E.K. Manesis, S. Manolakopoulos [et al.] // Hepatology. – 2008. – №48. – P. 1451–1459.
8. *Parola M.* Hepatic wound repair / M. Parola, M. Pinzani // Fibrogenesis Tissue Repair. – 2009. – V. 25, №2 (1). – P. 4–11.
9. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U.H. Iloeje, H.I. Yang, J. Su [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – №130. – P. 678–686.
10. *Pinzani M.* Fibrosis in chronic liver diseases: diagnosis and management / M. Pinzani, K. Rombouts, S. Colagrande // J. Hepatol. – 2005. – №42. – P. S 22–S 36.
11. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su [et al.] // JAMA. – 2006. – №295. – P. 65–73.
12. *Ticehurst J.R.* Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis / J.R. Ticehurst, F.M. Hamzeh, D.L. Thomas // J. Clin. Microbiol. – 2007. – №45 (8). – P. 2426–2433.
13. Viral and host factors related with histopathologic activity in patients with chronic hepatitis B and moderate or intermittently elevated alanine aminotransferase levels / E. Molina-Pérez, J. F. Castroagudín, A. Aguilera-Guirao [et al.] // Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid). – 2010. – Vol. 102, №9. – P. 519–525.

Відомості про автора:

Гаврилюк А.О., к. мед. н. доцент, зав. каф. патологічної анатомії, судової медицини і права, вчений секретар ВНМУ ім. М.І. Пирогова

Надійшла в редакцію 14.08.2012 р.