

ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

**И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко, Н.А. Шевлякова,
В.Н. Жидких, В.А. Мирошниченко**

Государственный медицинский университет имени М. Горького, Донецк

Ключевые слова: вирусный гепатит С, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома, сывороточные трансаминазы, гистологическая активность, фиброз печени.

Вирусный гепатит С относится к широко распространенным заболеваниям. В мире около 150—200 миллионов населения инфицированы вирусом гепатита С (HCV) [1]. Большая часть из них проживает в странах с низким или средним уровнем развития: на США и Западную Европу приходится не более 5% от общего количества больных. В большинстве стран частота выявления маркеров HCV-инфекции колеблется от 0,1 до 5%, причем у 80% анти-HCV-положительных больных имеется вирусемия. В некоторых регионах, например Египте, инфицирован каждый 4—5-й [17]. В индустриально развитых странах на долю HCV-инфекции приходится 20% случаев острого гепатита, 70% — хронического гепатита, 40% — цирроза печени (ЦП), 60% — гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и 30% трансплантаций печени [5, 8].

Основным путем инфицирования является внутривенное введение наркотиков. Вирусным гепатитом заражены приблизительно 60% наркоманов. Каждый четвертый больной ВИЧ коинфицирован HCV. Гемотрансфузии продолжают играть важную роль лишь в регионах, где не проводится должного тестирования донорской крови, либо в том случае, когда пациент регулярно получает препараты крови, например, при гемофилии [25]. Меньшее значение имеют половой и вертикальный пути распространения, пирсинг, татуировки, шрамирование, а также инфицирование при медицинских манипуляциях. Вероятность заражения медицинских работников при проколе кожи иглой, контаминированной кровью больного вирусным гепатитом С (ВГС), невелика, порядка 1:30 (при гепатите В — 1:3, ВИЧ — 1:300) [15].

После инкубационного периода, который длится от 2 нед до 6 мес, развивается острый гепатит. Не менее чем у 75—80% больных заболевание протекает бессимптомно и не диагностируется, при этом точная частота клинически манифестных форм не известна. Острый гепатит трансформируется в хронический примерно у 80—85% взрослых [7]. Тонкие механизмы, определяющие хронизацию, пока не известны, но среди наиболее вероятных называют генетически детерминированные факторы, определяющие иммунный ответ на вирус и степень гетерогенности вирусспецифических белков [11, 23, 28]. У части больных (примерно у каждого 5-го) хронический гепатит прогрессирует в цирроз печени (ЦП). Декомпенсация последнего, а также гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) являются основными причинами

смерти больных при HCV-инфекции. Подобная последовательная трансформация острого гепатита в хронический, ЦП и ГЦК называется естественным течением ВГС [7].

Интервал между возникновением HCV-инфекции и последующим развитием клинически значимых заболеваний печени варьирует. Kiyosawa и соавторы [14] отметили, что среди пациентов, предположительно инфицировавшихся при переливании крови, период от гемотрансфузии до развития ГЦК длился в среднем 29 лет, ЦП — 21,2. У большинства больных с гистологически подтвержденным хроническим гепатитом без признаков трансформации в ЦП длительность заболевания не превышала 10 лет [2, 13, 14]. Похожее наблюдение было сделано в США. Tong и соавторы продемонстрировали, что у больных с незначительным фиброзом печени период с момента гемотрансфузии до биопсии составлял в среднем 13,7 года, с распространенным фиброзом — 18 лет, с ЦП — 20,6 года и ГЦК — 28,3 года [29]. Таким образом, при инфицировании в молодом возрасте (около 20 лет) смерти от заболевания печени, ассоциированного с HCV-инфекцией, следует ожидать в возрасте после 50 лет.

Нет сомнений, что коинфекция другими гепатотропными вирусами и ВИЧ [24], повторяющиеся токсические воздействия на печень (прежде всего — алкоголя) ускоряют трансформацию гепатита в ЦП. Имеет значение и возраст, в котором происходит инфицирование: чем старше пациент, тем выше риск быстрого прогрессирования заболевания. К менее распространенным кофакторам прогрессии могут быть отнесены жировое перерождение печени, включая стеатогепатит, синдром перегрузки железом (например, при талассемии), поздняя кожная порфирия.

Принципиально важным отличием естественного течения вирусного гепатита С от гепатита В является необходимость ЦП как предпосылки для развития ГЦК. По данным Kiyosawa и соавторов [14], цирроз был документирован у 18 из 21 больных с посттрансфузионным гепатитом С и ГЦК. У 3 пациентов, у которых не было клинически очевидных признаков цирроза, на аутопсии были выявлены распространенный фиброз и нарушение архитектоники печени. Это позволило авторам утверждать, что ГЦК является непосредственным продолжением ЦП. Дополнительная серия аутопсий позволила сделать вывод, что у 10% пациентов, погибших от осложнений ЦП,

вызванного вирусом гепатита С, была и ГЦК. Примерно с такой же частотой выявляют и ГЦК в удаленной при трансплантации печени. Столь высокая связь между ЦП и ГЦК при ВГС объясняется тем, что именно узловатая трансформация при ЦП является необходимой предпосылкой развития ГЦК. Чаще всего ГЦК развивается при наличии узлов с выраженной клеточной дисплазией. Если их размер превышает 2 см, они хорошо визуализируются при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии печени. В каждом четвертом случае в таких узлах может быть ГЦК.

Поскольку при ВГС наличие ЦП является практически обязательным условием развития ГЦК, HCV вряд ли может быть отнесен к канцерогенным. В противоположность вирусу гепатита В, РНК-содержащие вирусы не внедряются в геном печеночной клетки хозяина, изменяя ее онкогенный потенциал. Тем не менее в опытах на трансгенных мышах, экспрессирующих сердцевинный белок вируса гепатита С, продемонстрировано влияние последнего на клеточную трансформацию и развитие ГЦК.

Вероятность развития ГЦК выше у больных с коинфекцией HBV, страдающих алкоголизмом, а также при поздней кожной порфирии.

С практической точки зрения чрезвычайно важно определить особенности естественного течения гепатита у конкретного больного. Это дает основание для прогноза возможных сроков развития терминальных стадий заболевания печени и тем самым служит основанием для назначения противовирусной терапии.

Еще в 1993 г. М. Takahashi и соавторы [27] доказали, что вероятность трансформации гепатита в цирроз зависит от прогноза гистологической активности гепатита и выраженности фиброза. Так, персистирующий гепатит трансформируется в активный в течение 10 лет примерно у 25% больных при отсутствии риска развития цирроза. В то же время вероятность прогрессии хронического активного гепатита (2-В) в цирроз за тот же срок составляет около 71%.

В настоящее время накоплено много данных о естественном течении гепатита, прежде всего за счет более длительного наблюдения за HCV-инфицированными больными. Принято различать естественное течение у больных с постоянно нормальным уровнем сывороточных трансаминаз при «мягком» ХВГС, гепатите с умеренной активностью и при выраженном фиброзе и циррозе печени. О естественном течении гепатита у больных первых двух групп известно меньше всего. Ранее считалось, что фиброз у них, если и прогрессирует, то крайне медленно, а цирроз, как следствие, обычно не является состоянием, ограничивающим продолжительность жизни больных ХВГС.

Пожалуй, наиболее существенные изменения за последние годы претерпели взгляды на течение гепатита у пациентов с персистентно нормальным уровнем АЛТ. Последний наблюдается приблизительно у 30% больных ХВГС, еще у 40% он не превышает две верхние границы нормы [4]. Поскольку при ХВГС уровень АЛТ может колебаться, делать вывод о стойко нормальной активности трансаминаз можно лишь на основании трех последовательных измерений в течение 6 мес (стандарт Национального института здоровья, США). Как показывает практика, у каждого 4—5-го больного, со стойко нормальным уровнем АЛТ в течение 1—10 лет возможно тяжелое обострение гепатита (табл. 1).

Колебания уровней АЛТ могут быть связаны со спонтанным изменением в течении ХВГС [19] или быть следствием употребления алкоголя, гепатотоксической лекарственной терапии, коинфекции другими гепатотропными вирусами и ВИЧ [3].

Как правило, изменения печени у больных с колеблющимся уровнем АЛТ более выражены, чем у пациентов со стойко нормальной активностью сывороточных трансаминаз. Тем не менее более чем у 80% таких больных при биопсии печени выявляют морфологические критерии ХВГС (табл. 2) [21].

Таким образом, примерно у 20% больных с нормальным уровнем АЛТ имеются гистологические

Таблица 1. Частота повышения активности АЛТ у больных с исходно нормальным ее уровнем

Автор	Количество пациентов	Длительность наблюдения	Частота повышения АЛТ, %
Puoti и соавт.	880	3—18 мес	21,5
Martinot-Peignoux и соавт.	180	1—8,5 года	21
Tsuji и соавт.	120	10 лет	27,4

Таблица 2. Результаты гистологического исследования печени у 159 больных с HCV-инфекцией и «стойко нормальной» активностью АЛТ, %

Норма	17
Минимальные изменения	34
«Мягкий» хронический гепатит	44
Среднетяжелый/тяжелый хронический гепатит	4
Цирроз	1

признаки тяжелого поражения печени и еще у 20% возможны тяжелые обострениями заболевания. К сожалению, их влияние на течение гепатита точно пока не определено, тем не менее вполне очевидно, что единственным способом мониторинга за такими больными может быть только биопсия печени.

Если у пациента стойко нормальный уровень трансаминаз или «мягкий» гепатит без признаков фиброза печени и лечение не показано, биопсию нужно выполнять каждые 3—5 лет. Хотя осложнения биопсии при современной технике ее проведения встречаются не часто, все-таки при повторных манипуляциях риск возникновения побочных эффектов выше. По этой причине постоянно ведутся поиски альтернативных неинвазивных методов оценки фиброза печени.

УЗИ обычно не позволяет дифференцировать выраженность фиброза, и только при образовании узлов диагностика цирроза становится более или менее достоверной [18]. Из других методов визуализации наиболее точным является магнито-резонансное исследование с контрастированием железа оксидом [16]. При этом у большинства больных с фиброзом определяется сетчатый рисунок печени от умеренного до тяжелого. Из наиболее перспективных методов исследования следует упомянуть фиброскан. Это прибор с комбинированным излучением ультразвукового диапазона и с частотой 50 Hz, позволяющий определить эластичность ткани печени [17]. Развиваются и методы «биохимической» биопсии. В частности, достаточно обнадеживающи Fibroscore (учитывают концентрацию альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, гамма-глобулина, ГГТ, билирубина), индексы PGA, PGAA и др. Но все эти методы неинвазивной оценки степени выраженности фиброза имеют общие недостатки, а именно — невысокую частоту совпадения с результатами биопсии. Так, индексы PGA, PGAA позволяют правильно классифицировать патологию не более чем у 65—70% больных. Таким образом, реальных альтернатив пункционной биопсии печени пока нет.

ХВГС прогрессирует медленно и, согласно результатам биопсии, может быть классифицирован как «мягкий», умеренный и тяжелый. Большинство исследователей сходятся во мнении, что гепатит с течением времени прогрессирует, однако темпы развития фиброза могут отличаться, в том числе и в зависимости от исходной гистологической картины [6].

У пациентов с «мягким» (F0—F1 по шкале METAVIR) гепатитом вероятность его развития также зависит от продолжительности (табл. 3). Соответственно,

чем больше интервал между биопсиями, тем выше вероятность выявления тяжелого фиброза.

По данным Ghany и соавторов [10], вероятность прогрессирования заболевания выше у больных с высокой активностью АЛТ на момент первой биопсии. Тем не менее у пациентов со стойко нормальным уровнем АЛТ гепатит также прогрессирует, хотя и медленнее (22,5 против 43% при повышенной АЛТ) [12]. Причем формирование тяжелого фиброза/цирроза происходит практически исключительно у больных с повышенной концентрацией АЛТ: его кумулятивная частота составляет > 50% при интервале между биопсиями 8 лет и > 70% — 10 лет [12]. Максимальный риск развития цирроза у больных с начальным фиброзом и повышенным уровнем АЛТ на момент первой биопсии. Так, по данным Alberti и соавторов, индекс прогрессии заболевания составляет 0,02/год при F0 и нормальном уровне АЛТ, 0,11/год — при F1 и нормальном уровне АЛТ, 0,15/год — при F0 и повышенной концентрации АЛТ и 0,16/год — при F1 и повышенной концентрации АЛТ. На течение заболевания влияют также возраст на момент установления диагноза, прием алкоголя, некровоспалительная активность гепатита, наличие стеатоза [9, 20, 26, 30]. Никакого значения не имеют генотип вируса и вирусная нагрузка [17].

Таким образом, при повышенной АЛТ и отсутствии фиброза во время первой биопсии вероятность развития цирроза составляет < 2% при наблюдении в течение 10 лет, < 5% — в течение 20 лет и < 20% — 30 и более лет. В то же время вероятность развития фиброза (F2—3) существенно выше (более 50%) в течение 5—10 лет после проведения первой биопсии [10, 12, 17, 22].

Единственным методом, препятствующим прогрессированию ХВГС в ЦП и ГЦК, является этиотропная терапия. Но ее эффективность ограничена и не превышает в среднем 50—60%. В связи с этим возникает закономерный интерес к естественному течению гепатита у больных, у которых терапия оказалась неэффективной или рецидив развился после ее окончания. Каких-либо систематических данных на этот счет нет, поскольку долговременные последствия терапии (такие, как снижение риска развития ЦП и ГЦК) достаточно сложно задокументировать.

Тем не менее результаты парных биопсий, проведенных до и после лечения, свидетельствуют, что гистологическое улучшение наблюдается гораздо чаще, нежели устойчивый вирусологический ответ. Это не исключает того, что терапия интерфероном и

Таблица 3. Частота прогрессии фиброза у больных гистологически «мягким» ХВГС

Автор	Количество случаев	Интервал между биопсиями, годы	Больные с прогрессией фиброза, %	
			Всего	Тяжелый фиброз
Marcellin и соавт., 2002	110	3,2	32	2
Ghany и соавт., 2003	45	3,8	42	4
Hui и соавт., 2003	61	6,3	33	10
Alberti и соавт., 2004	105	8,3	60	27

рибавирином может снижать риск развития ЦП и ГЦК независимо от результатов лечения.

Так, Yoshida и соавторы сообщают о резком снижении частоты ГЦК у больных, леченных интерфероном, и в контрольной группе (соответственно 3,7 и 12%). Это дало основание авторам утверждать, что частота развития ГЦК у больных, получавших терапию и не отреагировавших на лечение, является промежуточной [31]. О пользе лечения свидетельствует и улучшение КЖ больных ХВГС, которое под влиянием интерферона возрастает до 0,93. Тем не менее, эти данные требуют подтверждения в дальнейших проспективных исследованиях.

Таким образом, у большинства больных ХВГС с течением времени фиброз прогрессирует в зависи-

мости от многих факторов, в частности, активности гепатита, выраженности фиброза и возраста больного на момент установления диагноза, сопутствующих заболеваний печени. У пациентов с умеренным или тяжелым гепатитом риск быстрой трансформации фиброза в ЦП высокий, что однозначно диктует необходимость в проведении противовирусной терапии. У большинства больных с персистентно нормальным уровнем АЛТ и «мягким» гепатитом прогноз более благоприятный, однако клинические данные и биохимическое исследование крови (АЛТ) не позволяют определить выраженность фиброза и его динамику. По этой причине биопсия печени продолжает оставаться методом выбора для определения показаний к лечению этой категории больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alberti A., Hepatitis C. Epidemiology Update // Pegintron Investigators' Update Meeting.— Barcelona: Spain, 2002.*
2. *Alter H.J. Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis // In: Current Perspectives in Hepatology. Seeff L.B., Lewis J.H., Plenum Publishing, New York, 1989.— P. 83—97.*
3. *Bacon B.R. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels // Hepatology.— 2002.— Vol. 36, N 5, Suppl 1.— P. S179—S184.*
4. *Conry-Cantilena C., VanRaden M., Gobble J. et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 334, N 26.— P. 1691—1696.*
5. *Consensus conference. Treatment of hepatitis C. Guidelines // Gastroenterol. Clin. Biol.— 2002.— Vol. 26.— P. B312—B320.*
6. *Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging // Hepatology.— 1994.— Vol. 19.— P. 1513—1520.*
7. *Di Bisceglie A.M. Natural History of Hepatitis C: Its Impact on Clinical Management // Hepatology.— 2000.— Vol. 31, N 4.— P. 1014—1018.*
8. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 30.— P. 956—961.*
9. *Friedenberg F., Pungpapong S., Zaeri N., Braitman L.A. The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis C // Diabetes Obes. Metab.— 2003.— Vol. 5.— P. 150—155.*
10. *Ghany M.G., Kleiner D.E., Alter H. et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis G // Gastroenterology.— 2003.— Vol. 124.— P. 97—104.*
11. *Heydtmann M., Shields P., McCaughan G., Adams D. Cytokines and chemokines in the immune response to hepatitis C infection // Curr. Opin. Infect. Dis.— 2001.— Vol. 14, N 3.— P. 279—287.*
12. *Hui C.-K., Belaye T., Montegrando K., Wright T.L. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 38.— P. 511—517.*
13. *Jouet P., Thoraval F., Dhumeaux D. et al. Comparative efficacy of IFN alfa in cirrhotic and non-cirrhotic patients with non-A, non-B, C hepatitis // Gastroenterology.— 1994.— Vol. 106.— P. 686—690.*
14. *Kiyosawa K., Sodeyama T., Tanaka E. et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus // Hepatology.— 1990.— Vol. 12.— P. 671—675.*
15. *Lauer G.M., Walker M.D. Hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med.— 2001.— Vol. 345.— P. 41—52.*
16. *Lucidarme O., Baleston F., Cadi M. Non-invasive detection of liver fibrosis: Is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique // Eur. Radiol.— 2003.— Vol. 13.— P. 467—474.*
17. *Marcellin P. Management of Patients with Viral Hepatitis.— Paris: APMHV, 2004.— 300 p.*
18. *Mathiesen U.L., Franzen L.E., Aselius H. et al. Increased liver echogenicity at ultrasound examination reflects degree of steatosis but not of fibrosis in asymptomatic patients with mild/moderate abnormalities of liver transaminases // Dig. Liver Dis.— 2002.— Vol. 34.— P. 516—522.*
19. *Morisco F., Leone D., Tuccillo C. et al. Subjects positive for hepatitis C virus RNA with normal aminotransferase levels, a «trompe l'oeil» clinical picture // Dig. Liver Dis.— 2000.— Vol. 32, N 7.— P. 598—602.*
20. *Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // Cancer.— 2003.— Vol. 97.— P. 3036—3043.*
21. *Puoti C., Castellacci R., Mantagnese F. et al. Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels; the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC) // J. Hepatol.— 2002.— Vol. 37, N 1.— P. 117—123.*
22. *Salomon J.A., Weinstein M.C., Hammit J.K., Goldie S.J. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population // JAMA.— 2003.— Vol. 290.— P. 228—237.*
23. *Sarobe P., Lasarte J.J., Casares N. et al. Abnormal priming of CD4 [+] T cells by dendritic cells expressing hepatitis C virus core and E1 proteins // J. Virol.— 2002.— Vol. 76, N 10.— P. 5062—5070.*
24. *Schmilovitz-Weiss H., Levy M., Thompson N., Dusheiko G. Viral markers in the treatment of hepatitis B and C // Gut.— 1993.— Vol. 34, Suppl. 2.— P. S26—S35.*
25. *Sherlock S. Viral hepatitis C // Curr. Opin. Gastroenterol.— 1993.— Vol. 9.— P. 341—348.*
26. *Shiffman M.L. Natural history and risk factor for progression of hepatitis C virus disease and development of hepatocellular cancer before liver transplantation // Liver. Transpl.— 2003.— Vol. 9.— P. S14—S20.*
27. *Takahashi M., Yamada G., Miyamoto R. et al. Natural course of chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol.— 1993.— Vol. 88, N 2.— P. 240—243.*
28. *Tanno H., Fay O., Fay F., Sapene C. Absence of relapse in patients with type C chronic hepatitis (Abst) // J. Hepatol.— 1992.— Vol. 16.— P. 600.*
29. *Tong M.J., EL-Farra N., Reikes A.R., Co R.L. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C // N. Engl. J. Med.— 1995.— Vol. 322.— P. 1463—1466.*

30. Westin J., Nordlinder H., Lagging M. et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 37.— P. 837—842.

31. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M. et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 131.— P. 174—181.

ПРИРОДНИЙ ПЕРЕБІГ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

I.A. Зайцев, В.Т. Кирієнко, Н.А. Шевлякова, В.М. Жидких, В.О. Мірошніченко

Проаналізовано природний перебіг вірусного гепатиту С, зокрема послідовність стадій його розвитку, деякі аспекти діагностики та лікування. Особливу увагу звернено на перебіг вірусного гепатиту С із нормальним рівнем сироваткових трансаміназ, розглянуто причини гістологічних змін у печінці. Автори дійшли висновку, що єдиним методом, який гальмує розвиток хвороби печінки при ХВГС, є специфічна терапія.

NATURAL HISTORY OF VIRAL HEPATITIS C

I.A. Zaitsev, V.T. Kirienko, N.A. Shevliakova, V.N. Zhidkikh, V.A. Miroshnichenko

The analysis has been done of natural history of viral hepatitis C, including the sequence of its phasic progression and some aspects of diagnostic and treatment. A special attention is given to the clinical course of HCV with normal levels of serum transaminases, the reasons of histological changes in liver are expected. The authors make a conclusion that a single method to hamper hepatic disease at HCV is specific therapy.