



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИБРОЗООБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТОМ С С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Облокулова З.И., Нуралиев Н.А.

Бухарский государственный медицинский институт

✓ *Резюме*

Установлено, что среди больных первой группы чаще встречаются внепеченочные проявления, связанные с криоглобулинемией, кроме того у этих больных чаще регистрировались более высокие стадии фиброза печени, что дает основание полагать, что наличие криоглобулинов в крови пациентов являются отягощающим фактором течения и исхода хронического вирусного гепатита С.

Ключевые слова: Хронический гепатит С, внепеченочные проявления, криоглобулинемический васкулит, геморрагический васкулит.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS OF LIVER FIBROSIS FORMATION IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS

Oblokulova Z.I., Nuraliev N.A.

Bukhara State Medical Institute

✓ *Resume*

It was found that among patients of the first group, extrahepatic manifestations associated with cryoglobulinemia are more common, in addition, these patients more often had higher stages of liver fibrosis, which suggests that the presence of cryoglobulins in the blood of patients is an aggravating factor in the course and outcome of chronic viral hepatitis C.

Key words: Chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, cryoglobulinemic vasculitis, hemorrhagic vasculitis.

SURUNKALI C VIRUSLI GEPATITNING JIGARDAN TASHQARI KO'RINISHLARI BELGILI BEMORLARDA JIGAR FIBROZI SHAKLLANISHINING KLINIK-DIAGNOSTIK XUSUSIYATLARI

Oblokulova Z.I., Nuraliev N.A.

Buxoro davlat tibbiyot instituti

✓ *Rezyume*

Birinchi guruhdagi bemorlarda krioglobulinemiya bilan bog'liq jigardan tashqari ko'rinishlar tez-tez uchraganligi aniqlandi, bundan tashqari, bu bemorlarda jigar fibrozining yuqori bosqichlari ko'proq qayd etildi, bu esa bemorlarning qonida krioglobulinlarning mavjudligi bemorlarda surunkali gepatit C ning kechishi va oqibatlarini og'irlashtiruvchi omil sifatida muhim hisoblanadi.

Kalit so'zlar: Surunkali C virusli gepatiti, jigardan tashqari ko'rinishlar, krioglobulinemik vaskulit, gemorragik vaskulit.

Актуальность

Гепатотропные вирусы в первую очередь поражая гепатоцитов наряду с патологическими изменениями в печени вызывать внепеченочные проявления с повреждением других органов больного. [8]. Решающий патогенетический механизм вызван иммунными ответами против вирусных патогенов с отложением иммунных комплексов в тканях-мишенях в организме. Установлено, что внепеченочные проявления в любой форме появляются у 74%

пациентов с хронической инфекцией ВГС могут задолго до манифестного заболевания печени, проявляющегося различными неспецифическими нарушениями здоровья, включая недомогание, усталость, тошноту, потерю веса и мышечно-скелетную боль [5]. В большинстве случаев симптоматические проявления при острой инфекции ВГС не характерны [6]. Исследованиями доказано что, внепеченочные проявления включают артралгию, миалгию, сыпь и другие [2].

Тем не менее используемая в данное время противовирусная терапия очень эффективна при острой инфекции, приводя к исчезновению ВГС с устойчивым отрицательным вирусологическим ответом [9]. Стойкая инфекция ВГС является ведущей причиной хронических заболеваний печени.

Хотя в основном это излечимо с помощью противовирусной терапии прямого действия (ПППД), диагноз ставится только у части пациентов. Примечательно, что внепеченочные проявления встречаются почти у трех четвертей жертв с хронической инфекцией ВГС, а криоглобулинемия является наиболее часто встречающимся проявлением (у 40–60% инфицированных пациентов) [7].

Клинические проявления включают артралгию, миалгию, гломерулонефрит, феномен Рейно, синдром Шегрена, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, язвенный кератит, периферическую невропатию и криоглобулинемический васкулит.

Иногда внепеченочные сопутствующие аутоиммунные заболевания, такие как криоглобулинемический васкулит, могут привести к диагностике инфекции ВГС. Было показано, что длительная эрадикация HCV с помощью IFN- α или DAA благотворно влияет на исходы после этих проявлений [4,5].

Патофизиологический механизм, приводящий к таким исходам, - стойкое воспаление, за которым следует прогрессирующий фиброз и, в конечном итоге, сосудистые и архитектурные изменения цирроза. Своевременная диагностика и лечение поздних стадий фиброза могут предотвратить осложнения и смерть; однако оптимальная стратификация рисков необходима, чтобы избежать ненужного и потенциально расточительного распределения ресурсов.

Несмотря на выше сказанное до сих пор окончательно невыявлено все детали диагностики внепеченочных проявлений ХВГС, кроме того мало информации по клинико-диагностической характеристике фиброзообразование у данных больных, редки и разрознены материалы по связи показателей иммунной системы с этапами фиброзообразования печени у данной категории больных.

Цель исследования

Изучение клинических характеристик хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями, и оценка выраженности фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с внепеченочными проявлениями.

Материал и метод

Эластографию печени проводили с помощью аппарат Fibroscan ECOSENS 430 и производства Франция. Эластография печени (Фиброскан, EchoSens) оценивает выраженность фиброза печени, основана на измерении эластичности печени с помощью ультразвука. Система состоит из ультразвукового преобразователя в сочетании с зондом вибрации, который позиционируется вдоль межреберных промежутков и посылает волны с низкочастотной, и с умеренной амплитудой (50 Гц) в правую долю печени. Вибрация вызывает волну, которая распространяется через ткань печени. Затем эхо-импульсные ультразвуковые волны измеряют скорость движения сдвиговой волны в ткани печени на расстоянии 2.5-6.5 см под уровнем кожи. Это соответствует измеренному расстоянию 4 см в ткани печени. Скорость коррелирует с жесткостью ткани печени и, следовательно, степенью фиброза. Чем жестче ткань, тем быстрее распространяется волна сдвига. Значения записываются в килопаскалях (кПа). Среднее значение устанавливается из десяти действительных измерений. Технические противопоказания метода являются наличие асцита и ожирение.

Показатели эластичности печени, полученные методом транзистентной эластографии, сопоставлены с результатами морфологической оценки по шкале METAVIR: в интервале 5,9–

7,2 кПа – стадия фиброза F1; в интервале 7,3–9,5 кПа – стадия фиброза F2; в интервале 9,6–12,5 кПа – стадия фиброза F3; показатели больше 12,5 кПа – стадия фиброза F4.

При организации и проведении исследований соблюдали принципы доказательной медицины.

Для проведения более детального анализа все 120 пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы. Первую группу составили пациенты с наличием КГ (всего n=52 или 43,33% от всей выборки, средний возраст 55 лет). Вторую группу составили пациенты, у которых в крови КГ не выявлялись (всего n=68 или 56,66 %, средний возраст 50 лет).

Критериями включения в исследование явились: серологическое подтверждение с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) наличия антител против ХГС, качественное и количественное определение РНК ХГС методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); согласие больного на участие в научных исследованиях.

Этиологическую верификацию гепатита проводили серологическими методами ИФА (MINDRAY 96 A, Китай) с выявлением anti-HCV-core, незащищённых белков NS3, NS4, NS5. Качественный и количественный анализ на вирус гепатита С (РНК вируса) и генотипирование вируса выполнялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью DTLite 4 (Россия).

Гематологические параметры изучали на автоматическом гематологическом анализаторе BC-20S (Mindray, Китай) с определением количества лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), мононуклеаров (MONO), нейтрофилов (NEU) в образцах крови. Параметры биохимии крови: аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), глюкоза (GLU), мочевины, креатинин и С-реактивный белок (СРБ) определяли с помощью автоматического биохимического анализатора Mindray BC – 30 (Китай).

Эластографию печени проводили с помощью аппарата Fibroscan ECOSENS 430 из 7-10 зон.

Полученные результаты обрабатывались с помощью персонального компьютера Pentium IV и пакета программного обеспечения Microsoft Office Excel-2012. Применяли приемы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом среднего арифметического параметра (M), среднего квадратического отклонения (σ), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %). Статистическую величину значимости при сравнительном анализе средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t). При этом определяли вероятность ошибки (p) при проверке нормальности распределения (критерий эксцесса) и равенство генеральных дисперсий F по критерию Фишера.

На первом этапе изучалась частота и спектр внепеченочных проявлений HCV – инфекции. Частота встречаемости криоглобулинемии в исследуемой популяции пациентов с ВГС-инфекцией составила 43,33 (n=52), из них лица мужского пола – 10,83% (n=13) и женского пола- 32,49% (n=39), (соотношение женщины/ мужчины 3/1).

Криоглобулинемия – иммунопатологическое изменение, характеризующим присутствием преципитацией криоглобулинов и способных скопление в виде осадок при температуре ниже 37 °С., а также отложением в стенки сосудов криоглобулинемических иммунных комплексов с развитием системных и иммунопатологических процессов.

Клиническим проявлениям криоглобулинемии могут быть следующие изменения как геморрагический сыпь, синдром Рейно, артралгия, периферическую полинейропатию, гепатоспленомегалию, гломерулонефрит и почечную недостаточность и другие иммунопатологические процессы. Основным диагностическим значение имеет для поставленного диагноза криоглобулинемия включает себя анализы крови на сывороточный криоглобулин, РФ, анти-HCV и другие.

Результат и обсуждение

Наиболее распространенным внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции является артрит. Согласно результатам нашего анализа, среди больных ХВГС артрит наблюдался в 61,66%, геморрагический васкулит 29, 16%, депрессия 5,83%, хронический гломерулонефрит 6,66%. Развитие сахарного диабета 2-го типа наблюдается у 1,66% больных ХВГС.

Криоглобулинемический васкулит – это иммунопатологический процесс развивается в результате отложения в сосудистых стенках малого диаметра иммунных комплексов с криоглобулинами а так же характеризуется их проявлением в сыворотке крови. Из системных васкулитов он является наиболее часто встречающимся. В патогенезе криоглобулинемического васкулита лежит проявление циркулирующих иммунных комплексов в сосудистых руслах, который главным образом состоит из криоглобулина и поликлонального IgG который характеризуется при повышении температуры эти криоглобулины снова становятся растворимыми [1].

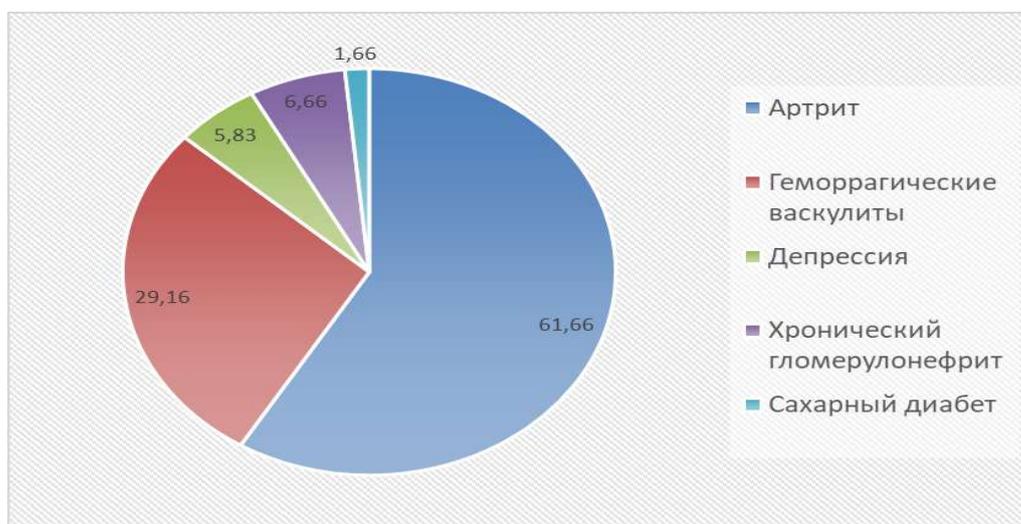


Рис.1 сравнительные показатели проявление криоглобулинемического васкулита у обследованных больных

По результатам эластографии печени обследованных больных распределение фиброзных процессов больных ХВГС показывает, что в основной группе больных что (первая группа n=52) фиброзные процессы F0- составили 9,61% (n=5), F1 составили 30,76% n=16, F2 составили 32,69% n=17 случаев, F3 составили 19,23% n=10, а F4 составили 7,69% n=4 случаев, а в группе сравнение пациентов (вторая группа n=68) F0- составили 19,11% (n=13), F1 составили 33,82% n=23, F2 составили 33,82% n=23 случаев, F3 составили 11,76% n=8, а F4 составили 1,47% n=1 случаев. Нужно отметить что фиброзные поражения F2-F3 стадии обнаружении при обследовании основной группы в 51, 92% случаях, а в контрольной группе данные параметр был равен 45,58%

Если в первом случае разница между сравниваемыми группами фиброзные поражения F0-F1 стадии была равна, а 1,31 раз в пользу контрольной группы. То во втором случае фиброзные поражения F2-F3 стадии данная разница достигла в 1,13 раза, но пользу уже основной группе. Данные факты указывают, что фиброскопическая картина у пациентов первой группы достоверно хуже, чем у пациентов второй группы. Если читать, что между сравниваемыми группами есть только один признак (наличия криоглобулинемии) то становится ясным. Что наличие криоглобулинов в крови больного с ХВГС является осложняющим течением данной патологии у больных. А также ускоряет процесс фиброобразования в печени. Нужно подчеркнуть, что у здоровых людей (контрольная группа n=80).

Эластографические показатели были в норме у всех обнаружено F0 стадия фиброза.

Таким образом, установлено что среди больных первой группы чаще встречаются внепеченочные проявления, связанные с криоглобулинемией, кроме того у этих больных чаще встречаются более высокие стадии фиброза печени, что дает основание полагать, что наличие криоглобулинов в крови пациентов являются отягощающим фактором течения и исхода ХВГС у больных.

Эластографические показатели обследованных пациентов представлены данные табл. показывают, что у больных основной группы пациентов F3 стадия фиброза по оценки интервала средних значений в основном находился в диапазоне 10,9–14,3 кПа, тогда как в группе сравнения он составлял 8,8–13,5 кПа. То есть интервал средних значений эластографией в основной группе было заметно больше. Чем в группе значения.

Нужно подчеркнуть, что такая заметная разница касается не только F3 стадии фиброза. Но и других стадии фиброза печени, где показатели заметно отмечались между основным группой и группой сравнение, где интервал средних значений равен соответственно 10,9-14,3 кПа и 10- 11,8 кПа

Таблица. Эластографические показатели больных основной и контрольной группы в сравнительном аспекты, кПа

Стадия фиброз	Среднее значение, кПа		Интервал средних значений, кПа	
	Основная группа	Группа сравнения	Основная группа	Группа сравнения
F0	5,28	4,7	5.0-5,4	3,2-5,4
F1	7,0	6,8	6,0-7,6	5,9-7,4
F2	9,0	8,0	8,0-9,8	7,7-8,5
F3	13,1	11	10,9-14,3	10-11,8
F4	20,5	14,5	14,4-31,3	14,4-14,5

Уровень F4 составлял в среднем 20,5 кПа у больных основной группы и, а в контрольные группы 14,5 кПа что является доказательством весте упомянутых предложений.

Заключение

Таким образом в наличие в крови криоглобулинов отрицательно действует не только на встречаемости стадий фиброза печени у обследуемых больных, но отрицательно влияет на эластографическими показатели.

Результаты эластометрии печени являются очень важными критериями оценки на всех этапах развития, что позволяет сопоставить их диагностическую ценность и точность с результатами морфологического исследования ткани печени. Невозможность оценки активности гепатита ограничивает использование эластометрии в качестве самостоятельного метода наблюдения за развитием фиброза печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Гордовская Н.Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С. // Альманах клинической медицины. 2014 №30 стр 46-51. doi:10.18786/2072-0505-2014-30-46-51
2. Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А. Суставной синдром как внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Проблемы биологии и медицины. - 2020. №2. Том. 118. - С.99-101.
3. Carrat F, Fontaine H, Dorival C. et all. French ANRS CO22 Hepathercohort. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. // Lancet. 2019 № 393 P. 1453-1464.
4. Douglas T. Dieterich, Joseph Ahn et al. A Simplified Algorithm for the Management of Hepatitis C Infection // Gastroenterology & Hepatology. – 2019 – Volume 15. – Issue 5. - Suppl. 3. – P. 3-10.
5. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. // J Gastrointestin Liver Dis. 2007; Vol 16 P.65-73.
6. Martinello M, Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ, Matthews GV. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy. Nat Rev // Gastroenterol Hepatol. 2018 №15 P. 412-424.
7. Obloqulov A.R., Oblokulova Z.I., Elmurodova A.A. et al. Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs. // World Journal of Pharmaceutical Research 2020, ISSN 2277-7105. Pp 87-92. 8.
8. Romano C., Cuomo G., Ferrara R., Del Mastro A., Esposito S., Sellitto A., Adinolfi L.E. Uncommon immune-mediated extrahepatic manifestations of HCV infection. // Expert Rev Clin Immunol. 2018 №14 P. 1089-1099.
9. Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C. // Lancet. 2019 № 394 P. 1451-1466.

Поступила 09.10.2022