

**ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ
ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Научный руководитель: к.м.н., доцент Горохов С.С.

Кафедра военно-полевой терапии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск.

Актуальность. Фиброз печени – это накопление протеинов экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, который является исходом большинства хронических диффузных заболеваний печени [1]. Развитие фиброза у пациентов с хроническими гепатитами (ХГ) приводит к формированию цирроза печени. Скорость фиброзных изменений в ткани печени при хронических гепатитах зависит от множества факторов, которые сейчас активно изучаются. Доказано различие в скорости течения у пациентов разных рас, пола и возраста пациентов. Фиброгенез ускоряют употребление алкоголя, избыточная масса тела, перегрузка железом, микст-инфицирование вирусами гепатита В и С, В и Д, С и ВИЧ. Не доказано влияние генотипа вируса гепатита С, вирусной нагрузки, лечение интерфероном [2, 3].

Одно из направлений в изучении фиброза печени является поиск признаков, указывающих на неблагоприятное течение. Из биохимических признаков, которые характерны для пациентов с развивающимся фиброзом печени, можно выделить повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Из морфологических – стадия фиброза и степень некровоспалительной активности [3]. Для констатации прогрессирования фиброза печени у взрослых пациентов наиболее достоверными являются изучения парных биоптатов печени. Другие методики определения динамики фиброза, например: использование в качестве начала отсчета момент возможного заражения вирусом гепатита, или использование неинвазивных методик определения фиброза не является точными. На территории постсоветского пространства исследования с серией пункционных биопсий практически отсутствуют [4].

Цель исследования: Установить характер морфологических изменений ткани печени у мужчин призывного возраста с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) за 9-летний промежуток времени, используя парные пункционные биопсии, а также определить лабораторные признаки ХГ с прогрессирующим фиброзом печени.

Материалы и методы исследования: Исследование проходило на базе 432 ГВКМЦ и носило динамический, пассивный, ретроспективный характер. Исследование состояло из двух обследований: первое – в 1997–2003 гг. Повторное обследование состоялось в 2009 – 2011 гг. Интервал наблюдения пациентов составил $9,3 \pm 2$ года ($M \pm s$).

Критерии включения. При первом обследовании 37 пациентов разделены по возрастам на 2 группы. Первую группу составили 29 пациентов с ХВГ призывного возраста 17-25 лет. ХВГС выставлен у 34% (10/29), ХВГВ у 38% (11/29), хронический микст-гепатит (ХВГС+В) у 28% (8/29). Во вторую группу (сравнения) вошли 8 пациентов с ХВГС в возрасте 27-44 года.

Критерии исключения. Из исследования исключались пациенты с ВИЧ инфекцией, тяжелой сопутствующей патологией, пациенты, отказавшиеся принять участие в исследовании.

Пациентам выполнялись серологические исследования, определялась вирусная нагрузка, генотип ВГС, оценивался обмен железа, липидный обмен. Морфологическая оценка препаратов производилась по методу Desmet et al. [5].

Статистическая обработка выполнена с использованием непараметрической статистики в пакете прикладных программ SPSS 17: описательная – медиана

(интерквартильный размах), относительная частота с 95% ДИ, сравнение групп – U-критерий Манна-Уитни, Точный критерий Фишера, биномиальный логистический регрессионный анализ.

Результаты и обсуждения: Среди пациентов призывного возраста усиление фиброзных изменений имело место у 5 из 29 пациентов 17% (95% ДИ 6-36). Прогрессирование наблюдалось в подгруппе с ХВГС+В, и отсутствовало у пациентов с моноинфекцией ХВГВ и ХВГС. Во второй группе заболевание прогрессировало у 6 из 8 пациентов с ХВГС. В обеих группах прогрессирование фиброза наблюдалось у 11 из 38 пациентов (29%, 95%ДИ 15-46%) (Таблица 1).

Таблица 1 – Прогрессирование заболеваний печени

Группы			Фиброз печени	
			не прогрессировал	прогрессировал
1-я группа (пациенты призывного возраста)	ХВГВ	n=11	11	0
	ХВГС+В	n=8	3	5
	ХВГС	n=10	10	0
2-я группа (пациенты старшей возрастной группы с ХВГС)		n=8	2	6
Всего		n=37	26	11

При статистическом анализе выявлены различия в динамики фиброзных изменений за период наблюдения между группой лиц старшего возраста с ХВГ С и пациентов призывного возраста с ХВГ С. У пациентов 2-й группы достоверно чаще имело место прогрессирование ХВГ С, чем у пациентов 1-й группы (6 из 8 против 0 из 10, точный критерий Фишера $p < 0,01$). Отсюда можно сделать вывод о том что, возраст является значимым фактором прогрессирования фиброза печени у пациентов с ХВГС.

В 1-й группе пациентов лица с моноинфекцией ХВГВ и ХВГС не имели усиления фиброзных изменений за период наблюдения. Тогда как у лиц этой группы с комбинацией ХВГ С+В прогрессия фиброза имела место у 5 из 8 человек, что достоверно выше, чем у пациентов с моноинфекцией (5/8 против 0/21), (точный критерий Фишера $p < 0,01$). Таким образом, можно заключить, что у пациентов призывного возраста с ХВГ за 9 летний промежуток времени значимым фактором прогрессирования стала микст-инфекция ХВГС+В.

Скорость фиброзных изменений рассчитывалась как разность показателей фиброза при первом и втором обследовании поделенная на срок наблюдения (в годах). Так у пациентов с прогрессированием фиброза печени в 1-й группе с ХВГС+В медиана скорости прогрессирования равнялась 0,125 (0,07-0,18) (Me (Min-Max)). Во 2-й группе - 0,153 (0,08-0,25) (Me (Min-Max)). При сравнении темпов прогрессирования фиброза в обеих группах статистических различий выявлено не было ($U=10,5$; $p > 0,05$). В целом у обследованных пациентов скорость прогрессирования составляла 0,16 (0,1-0,21) Me (LQ-UQ), что относится к наиболее часто встречающейся при ХВГ скорости прогрессирования фиброза [3].

Для определения дополнительных факторов, способных повлиять на процесс фиброгенеза, силы влияния этих факторов, а также признаков, характеризующих гепатиты с прогрессирующим фиброзом, был применен биномиальный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимого признака в анализе выступил факт прогрессирования (0-не прогрессировал, 1-фиброз прогрессировал более чем на одну стадию). Анализ состоял из двух этапов. На первом этапе путем межгруппового сравнения и определения парных коэффициентов логистической регрессии из всех собранных факторов определялись статистически значимые. На втором этапе из всех статистически значимых факторов была создана модель, которая отражала вклад каждого влияющего фактора на вероятность иметь прогрессирования у каждого пациента.

В результате, на первом этапе статистически значимые факторы прогрессирования определены:

1 – возраст пациентов (как при первом, так и при повторном обследовании).

2 – наличие микст-инфекции: 0 – у пациентов с моноинфекцией (пациенты с ХВГВ и ХВГС), 1 – соответственно у пациентов с микст гепатитом В+С.

3 – фактор среднесуточное употребление алкоголя в виде шкалы: 0- полный отказ пациентов от употребления алкоголя, 1- у пациентов употребляющих алкоголь менее 30 г этанола в сутки, 2 у пациентов употребляющих менее 60 г/сутки, и 3 балла у пациентов употребляющих алкогольные напитки более 60 г/сутки.

Логистическая модель имела статистическую значимость на уровне $\chi^2=26,4$; $p<0,01$. Логистическое уравнение имело вид $Y=-23,2+0,35 a_1+6,2a_2+2,5a_3$. Где a_1 – возраст пациентов (при пошаговом режиме первым был включен в модель), a_2 – микст-инфекция (второй), a_3 – алкоголь (третий). Очередность включения в модель означает, что возраст из этих трех факторов имел наибольшее влияние на вероятность прогрессирования фиброза печени. Коэффициенты при «а» - натуральный логарифм отношения шансов (ln(ОШ)). Так, например, коэффициент для возраста показывает, что при неизменных факторах этиологии и употреблении алкоголя (например, при наличии моноинфекции ХВГВ или ХВГС и уровнем употреблении алкоголя менее 30 г этанола в сутки) при увеличении возраста пациента на один год вероятность иметь прогрессирование фиброза печени возрастает в 1,42 раза ($\exp 0,35$). То же и для отношения шансов остальных предикторов. Для этиологии, например, при сравнении двух пациентов одинакового возраста и уровня употребления алкоголя у пациента с ХВГС+В вероятность прогрессирования фиброза печени будет в 495 раз больше чем у пациента с моноинфекцией ХВГВ и ХВГС. Y в уравнении следует трактовать как показатель вероятности отношения пациента к одной из групп, которую определяют по формуле $P=\exp Y/(1+\exp Y)$.

Качество распознавания модели составило 89,8% (Таблица 2).

Таблица 2 - Таблица распознавания модели

Количество обследованных пациентов	Предсказанные количество пациентов		Качество распознавания в %
	Не прогрессировал	Прогрессировал	
Не прогрессировал	24	2	92,3%
Прогрессировал	3	8	72,7%
Общий процент распознавания = 86,5%			

Как видно из таблицы модель достаточно хорошо распознавала пациентов обеих групп. При валидации модели методом скользящего анализа устойчивость модели составила до 6-8 случайно удаленных из анализа пациентов. По этому, для применения модели в практическом здравоохранении необходима валидизация на дополнительном количестве пациентов. Из результатов статистического анализа логистической модели можно сделать вывод о том, что возраст, количество видов вируса гепатита (моно/микст инфекция), уровень потребления алкоголя статистически значимо влияет на прогрессирование фиброза.

При логистическом анализе и межгрупповом сравнении получены данные об отсутствии влияния вирусной нагрузки HbV, HCV, генотипа (1b или 3 a/b), курения, индекса массы тела (пациенты не имели ожирения), воздействия интоксикаций (постоянный прием НПВС, острые пероральные отравления, работа с токсическими веществами). Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о факторах, ускоряющих прогрессирование фиброза печени [2, 3]. Проведенный курс интерферонотерапии также не был статистически значимым фактором, тормозящим процесс фиброгенеза. У обследованных нами пациентов с ХВГС лечение интерфероном проводилось у 3 из 11 пациентов с прогрессией фиброза и у 6 из 15 пациентов без прогрессирования (точный критерий Фишера $p>0,05$). Следует

При анализе данных собранных при повторном обследовании совместно оценивались уровень АЛТ, общего холестерина, α 2-глобулина, IgA. При пошаговом включении в модель в анализ были включены уровень АЛТ и α 2-глобулина. Из 3-х показателей цитолитического синдрома (АЛТ, АСТ, ГГТП) использовался АЛТ т.к. он имел более высокий коэффициент корреляции с наличием прогрессии по сравнению с АСТ и ГГТП. Остальные признаки (Общий холестерин, IgA) не имели статистической значимости и в модель не были включены. Полученная модель была статистически значима: $\chi^2=16,3$ $p<0,01$. Общая формула имела вид $Y=-10+0,034a_1+0,88a_2$, где a_1 – уровень АЛТ зафиксированный при повторном обследовании (первым включен в модель), a_2 – уровень α 2-глобулина. Общее качество распознавания составило 89,7%. В анализе использовалось небольшое количество испытуемых, поэтому валидизация методом скользящего анализа не проводилась. Для использования модели необходимо тестирование на вновь набранном контингенте пациентов.

Из логистического анализа можно сделать вывод о том, что уровень АЛТ и α 2-глобулина статистически значимо отражали прогрессирование фиброза печени. Что подтверждено данными других исследователей, использующих определение уровня α 2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина - основных составляющих α 2-глобулина для определения стадий фиброза [6].

Выводы:

1. У пациентов призывного возраста с ХВГ за 9 летний промежуток времени заболевание прогрессировало у 17% (5/29) пациентов. Статистически значимым фактором с использованием точного критерия Фишера у пациентов этой группы является микст-инфекция ХВГС+В.
2. У всех обследованных нами пациентов при применении биномиального логистического регрессионного анализа факторами прогрессии наряду с микст-инфекцией явились: возраст пациентов и количество употребляемого ими алкоголя.
3. У пациентов с прогрессирующим фиброзом наблюдался более высокий исходный уровень АЛТ, степень некрвоспалительной активности, а также чаще наблюдался фиброз в биоптатах печени.
4. У пациентов с прогрессирующим фиброзом печени при повторном обследовании уровень трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТП) и α 2-глобулинов был выше, чем у пациентов без прогрессирования.

Литературные источники.

1. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, DA. Brenner // J. of clinical investigation. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 209-218.
2. Natural history of chronic hepatitis B: Special emphasis on disease progression and prognostic factors / G. Fattovich, [et al.] // Journal of Hepatology. – 2008. –Vol. 48, № 2. - P 335-352.
3. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C /J. Massard [et al.] // J. of Hepatology. – 2006. – Vol. 44, S1. – P. 19-24.
4. Сюткин, В.Е Факторы риска прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите вирусной этиологии / В.Е. Сюткин, Т.Н. Лопаткина, И.В. Попова // Кремлевская медицина. - 2000. - № 1. - С. 40-44.
5. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. / VJ Desmet [et al.] // Hepatology. – 1994. - № 19. – P. 1513-1520
6. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography / M. Pinzani [et al.] // Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology - 2008. – Vol. 5, № 2. – P 95-106.

**ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

совместно с

Центром студенческих научных инициатив
при Совете молодых ученых Национальной Академии наук Беларуси

при поддержке ООО «Лаборатория интеллекта»

«ДЕКАБРЬСКИЕ ЧТЕНИЯ. ИНФЕКЦИИ В МЕДИЦИНЕ – 2011»

**I Республиканская научно-практическая молодежная конференция
Гомель, 1-2 декабря 2011 года**



**Минск
«Беларуская навука»
2011**