

# Клинико-лабораторные проявления и характеристика свертывающей системы крови у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D

Богушевич С.А.<sup>1</sup>, Чуйкова К.И.<sup>2</sup>

## Clinical, laboratory and coagulation system of blood feachers in patients with viral liver cirrroses associated with virus hepatitis B, C and D

*Bogushevich S.A., Chuikova K.I.*

<sup>1</sup> МЛПМУ «Городская больница № 2», г. Томск

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Богушевич С.А., Чуйкова К.И.

Исследование посвящено изучению клинико-лабораторных проявлений и показателей свертывающей системы крови у больных циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D.

Под наблюдением находились 100 пациентов. Сочетанное поражение печени вирусами HCV и HBV встречалось с такой же частотой, что и HBV-инфекция (34% случаев). Гепатоцеллюлярная карцинома выявлена в 8% случаев. У 50 пациентов с циррозом печени в стадии субкомпенсации были проведены исследования свертывающей системы крови. По данным развернутой коагулограммы отмечалось развитие коагулопатии потребления.

**Ключевые слова:** цирроз печени, вирус гепатита В, вирус гепатита С, гепатоцеллюлярная карцинома печени, свертывающая система крови.

The research is devoted to study clinico-laboratory implications and indicators of coagulating system of blood at patiens with liver cirrhosis associated with virus hepatitises B, C and D.

The group of 100 patients were analyzed. At patients combined the lesion of a liver viruses HCV and HBV met identical frequency with a HBV-infection (34%). The hepatocellular carcinoma is taped in 8% of cases. At 50 patients with a cirrhosis in sub-compansation stage researches of coagulating system of blood have been carried out. According to the developed coagulogram consumption coagulopathy development became perceptible.

**Key words:** cirrhosis of liver, virus of hepatitis B, virus of hepatitis C, hepatocellular carcinoma of liver, coagulating system of blood.

УДК 616.36-004:616.36-002:616.151.5-074

### Введение

Вирусные гепатиты — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины и здравоохранения. По данным ВОЗ, каждый год более 50 млн человек заражаются вирусным гепатитом [2, 6]. Из них более чем у 10% формируется хронический вирусный гепатит (ХВГ). В 20% случаев исходом ХВГ является цирроз, а в 5% — гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) печени, определяющие высокие уровни инвалидности и смертности [1, 2, 6]. Вирусный цирроз печени (ЦП) выступает одной из конечных стадий морфогенеза хронических вирусных гепатитов. Основным

отличием ЦП от ХВГ является развитие диффузного воспалительного процесса с высокой фибропластической активностью и фиброзированием органа. Развивающиеся в печени цирротические изменения прогрессируют и в разные сроки могут стать причиной развития первичной ГЦК [2, 6]. К тому же вирусные гепатиты В, С и D относят к числу «медленных» инфекций, так как от момента заражения до формирования ЦП и ГЦК проходит 10—15 лет.

Частота ежегодного возникновения ГЦК у больных с манифестными формами ЦП составляет 3—6% [1, 3, 4, 7]. Ежегодно в мире около 2 млн человек, ин-

фицированных вирусами гемоконтактных гепатитов, умирают от печеночно-клеточной недостаточности и печеночно-клеточного рака. ЦП и ГЦК включены в перечень 130 основных причин заболеваемости и смертности населения, требующих разработки и проведения крупномасштабных программ профилактики и лечения [7—10]. В Российской Федерации ЦП встречается у 1% населения, что составляет более 1 млн человек [1]. Следует учесть, что до 40% больных ЦП в течение длительного времени не предъявляют никаких жалоб, у них сохраняется бессимптомное течение болезни. Однако, как только развиваются осложнения (асцит, кровотечения из варикозно расширенных вен или энцефалопатия), наступает манифестация симптомов цирроза [1, 3, 4, 7].

В патологии гемостаза при хронических заболеваниях печени важным фактором является нарушение равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами крови. С одной стороны, перманентный воспалительный процесс в печени непосредственно влияет на антикоагулянтную систему (антитромбин III, протеин С). Нарушение функционирования гепатоцитов, а также повышение уровня цитокинов приводят к активации системы. С другой стороны, эти изменения играют важную роль в развитии тромботических осложнений, в том числе и при ЦП. Наконец, сочетание тромботических факторов риска в виде снижения уровня физиологических антикоагулянтов с местным воспалением составляет благоприятный фон для тромботических событий в печеночном микроциркуляторном русле, что в последующем способствует развитию фиброза печени [5]. Поэтому исследование состояния свертывающей системы крови при данной патологии считается принципиально важным как для улучшения диагностики, так и для прогнозирования вероятности развития осложнений заболевания.

Цель исследования — изучение клинико-лабораторных проявлений и показателей свертывающей системы крови у больных циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D.

## **Материал и методы**

Объектом исследования послужила группа пациентов (100 человек, в том числе 56 мужчин, 44 женщины) с ЦП, ассоциированным с вирусными гепати-

тами В, С и D, проходивших клиническое обследование и лечение на базе инфекционного отделения клинической городской больницы № 3 г. Томска в 2004—2008 гг. Возраст больных составлял от 29 до 65 лет. У всех больных выявляли жалобы, собирали подробный эпидемиологический анамнез. Вирусная этиология ЦП была подтверждена обнаружением маркеров вирусных гепатитов методом иммуноферментного анализа и определением ДНК и РНК вирусов с использованием полимеразной цепной реакции. Диагноз ЦП подтверждали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и статической сцинтиграфии печени, также выполнялась эзофагогастродуоденоскопия по показаниям. Для определения стадии ЦП применялась шкала Чайлда—Пью. Всем больным проводили клинико-лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, копрограмму. Кроме того, у 50 из 100 больных ЦП, ассоциированных с вирусными гепатитами В, С и D, исследовали свертывающую систему крови, включая показатели фибринолитической, антикоагулянтной систем, коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза.

Для регистрации изменений в фибринолитической системе определяли уровень плазминогена в сыворотке крови с использованием хромогенных субстратов. Подобные методы применялись также и при изучении антикоагулянтной системы (протеина С, антитромбина III). Исследование показателей коагуляционного гемостаза включало в себя определение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с помощью «Техпластин» и «АЧТВ-тестов», а также уровня фибриногена — «Фибриноген-теста». Тромбоцитарный гемостаз изучался в двух направлениях: определяли функциональное состояние тромбоцитов с помощью «Агрескрин-теста» и количественное содержание фактора Виллебранда. Уровень маркеров свертывания крови оценивался с помощью ортофенолтролинового теста, показывающего содержание растворимых фибриномерных комплексов в сыворотке крови. Исследования проводились пациентам с ЦП в стадии субкомпенсации. У 25 из 50 больных ЦП носил смешанный характер (токсический и вирусный), а у 25 был индуцирован исключительно вирусами гепатитов В, С и D. Также подобные исследования были проведены 15

здоровым добровольцам (контрольная группа, 7 мужчин, 8 женщин).

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи пакета программ Statistica 7.0 for Windows. Для оценки средних величин использовались медиана *Me*, 25-й и 75-й перцентили (*Me* (25; 75)); для оценки уровня статистической значимости *p* применялись непараметрические методы (тест Манна—Уитни).

## Результаты и обсуждение

По данным городской клинической больницы № 3 г. Томска, в инфекционное отделение за период 2004—2008 гг. было госпитализировано 296 человек с острыми и 526 — с хроническими вирусными гепатитами В, С. За этот же период времени получили стационарное лечение 100 пациентов с циррозами печени, что составило 12% от общего количества больных гепатитами и 19% от численности больных ХВГ. Диагноз ГЦК установлен у 8 пациентов, что составило 1% от всех форм вирусных гепатитов и 1,5% от хронических форм.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлены основные пути заражения пациентов: ведущим являлся парентеральный путь (86 случаев), 70 человек отмечали возможность ятрогении (переливания крови, операции, стоматологические услуги, эндоскопические диагностические и лечебные медицинские манипуляции). Не отрицали возможность полового пути передачи 5 пациентов из всех обследованных. Случаи заражения контактных лиц из семейного окружения больных острыми и хроническими вирусными гепатитами наблюдались у 15 человек; заражение, связанное с профессиональной деятельностью, определялось в 10 случаях. Из 100 обследованных 20 пациентов указывали на возможность нескольких путей заражения одновременно.

При дальнейшем исследовании все больные были разделены на три группы. Пациенты с ЦП, ассоциированным исключительно с вирусными гепатитами В, С и D (40 (40%) человек), образовали I группу. Больные, направленные в инфекционное отделение с диагнозом ЦП смешанной этиологии (вирусный и токсический), у которых выявлялись маркеры вирусных гепатитов и в анамнезе отмечалось злоупотребление алкоголем в течение нескольких лет (52 (52%) человека), вошли во II группу. В III группе по данным УЗИ печени и ком-

пьютерной томографии на фоне ЦП была выявлена ГЦК (8 (8%) человек).

У всех больных с ЦП преобладала микст-инфекция: сочетание HCV с HBV (34%) и HBV с HDV (3%). HBV-инфекция наблюдалась в 34%, HCV-инфекция — в 29% случаев (рис. 1).

Установлено, что из 100 пациентов у 76% имела место сопутствующая патология желчевыводящих путей, в том числе у 50% больных хронический описторхоз. Злоупотребляли алкоголем 56% пациентов. Все эти факторы отягощали течение основной патологии. В I группе обнаружено наименьшее количество людей с хроническим описторхозом (45%) и заболеваниями желчных путей (62,5%). Все представители II группы злоупотребляли алкоголем. Интересен тот факт, что у 7 больных с ГЦК был выявлен сопутствующий хронический описторхоз.

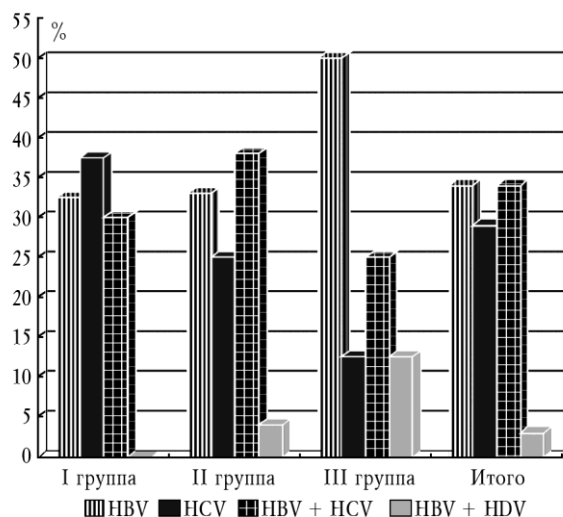


Рис. 1. Этиологическая характеристика вирусного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы

При первичном осмотре у всех обследованных I группы обнаружены внепеченочные знаки (пальмарная эритема, сосудистые звездочки) (рис. 2). Иктеричность кожи и склер, гепатоспленомегалия наблюдались у 70% пациентов; расширенные подкожные вены передней брюшной стенки, признаки асцита — у 57%. Геморрагический синдром выявлен лишь в 26% случаев, периферические отеки — в 44%. Хотя выраженных расстройств сознания в данной группе не наблюдалось, отдельные признаки печеночной энцефалопатии (инверсия сна, заторможенность, ухудшение памяти, эйфория) присутствовали у 17,5% пациентов. Для оценки степени тяжести ЦП использовалась шка-

ла критериев Чайлда—Пью: у 17,5% больных I группы определена декомпенсированная стадия ЦП (10—11 баллов), у 55% — субкомпенсированная (8—9 баллов), у 27,5% — компенсированная (6 баллов) (рис. 3). Наиболее часто декомпенсация ЦП имела место при микст-инфекции вирусами В и С; В и D.

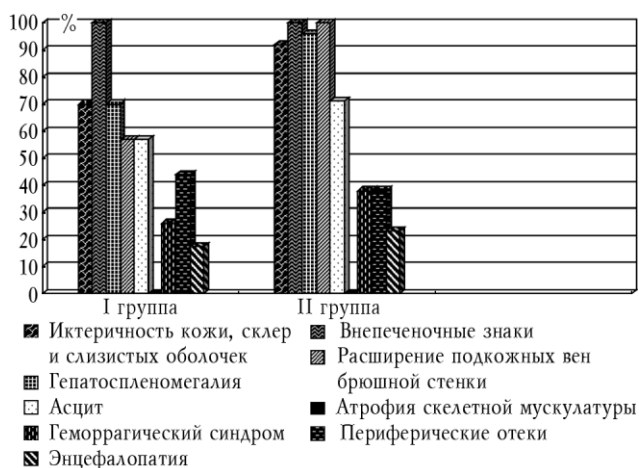


Рис. 2. Клиническая характеристика групп

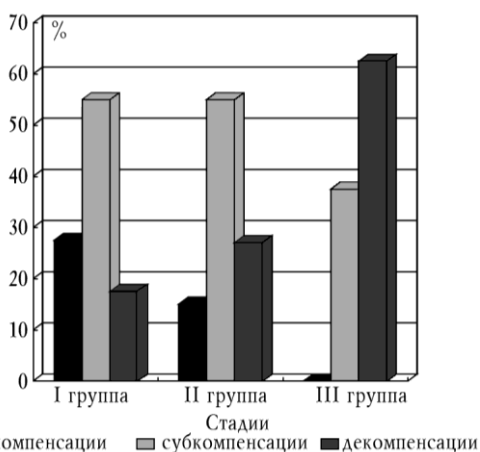


Рис. 3. Распределение пациентов в группах по стадиям ЦП

Во II группе внепеченочные знаки и расширение подкожных вен передней брюшной стенки наблюдались у всех пациентов, иктеричность кожи, склер и слизистых оболочек — в 92% случаев. У 96% больных обнаружена гепатоспленомегалия, печень при пальпации болезненна, ее край был уплотнен и закруглен. Признаки асцита присутствовали у 71% пациентов, в 38% случаев отмечались периферические отеки и геморрагический синдром. Признаки энцефалопатии выявлены у 23% больных (см. рис. 2). В данной группе преобладали пациенты с ЦП в стадиях субкомпен-

сации (55%; 8—9 баллов) и декомпенсации (27%; 10—11 баллов) (см. рис. 3). Чаще всего тяжелое поражение печени было вызвано вирусами В + С и В.

В III группе 50% пациентов поступили в стационар в тяжелом состоянии. У всех больных данной группы отмечались выраженная иктеричность кожи, склер и слизистых оболочек, внепеченочные знаки и расширение подкожных вен передней брюшной стенки. У 87,5% пациентов выявлены гепатоспленомегалия и асцит. Периферические отеки наблюдались в 62,5% случаев, атрофия скелетной мускулатуры и геморрагический синдром — в 25%, признаки печеночной энцефалопатии — в 37,5% случаев. В данной группе декомпенсация ЦП наступила у 62,5% пациентов, у 37,5% наблюдалась стадия субкомпенсации. Преобладала HBV-инфекция (50%).

Почти у половины (46%) пациентов отмечались осложнения в течении основного заболевания: преобладали больные с анемией (20%), печеночной энцефалопатией (13%), а также с сочетанием данных осложнений (9%). У 1 больного отмечалась кахексия в сочетании с анемией, у 1 пациента ЦП сопровождался сепсисом. Осложнения наблюдались преимущественно в группах с декомпенсированным (63%) и субкомпенсированным (37%) ЦП.

У пациентов I группы осложнения обнаружены лишь в 17,5% случаев в виде анемии и в 15% — печеночной энцефалопатии, преимущественно при микст-инфекции В и С; В и D. Во II группе осложнения выявлены почти у половины больных, из них у 19% диагностирована анемия. Печеночная энцефалопатия, кахексия и анемия наблюдались у 7 пациентов III группы.

При исследовании биохимических показателей у пациентов с ЦП выявлены следующие изменения: повышение уровня билирубина, трансаминаз, тимоловой пробы (табл. 1). Показатели глюкозы, креатинина и мочевины оставались в пределах нормы, тогда как содержание общего белка было снижено. У пациентов I группы отмечались более высокие значения белка и более низкие показатели билирубина. Этим и объясняется большее число пациентов во II группе с иктеричностью кожи и склер, отечно-асцитическим синдромом, энцефалопатией. Показатели биохимического анализа крови не противоречат полученным клиническим данным.

При исследовании показателей свертывающей системы крови отмечено снижение ПТИ у 72% пациентов, увеличение АЧТВ — у 74%, хотя общий

фибриноген у большинства (72%) больных оставался в норме. Выявлен дефицит физиологических антикоагулянтов: снижение активности протеина С у 72% и антитромбина III у 42% пациентов. У 34%

больных зафиксировано повышение растворимого фибриномерного комплекса (РФМК) в ортофенол-тролиновом тесте, т.е. избыток маркеров свертывания крови.

Таблица 1

| Биохимические показатели у больных циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D |           |                        |                         |
|---|-----------|------------------------|-------------------------|
| Показатель  | Норма     | I группа (Me (25; 75)) | II группа (Me (25; 75)) |
| Глюкоза, ммоль/л  | 3,5—6,1   | 4,6 (4,1; 5,4)         | 4,6 (4,1; 5,2)          |
| Общий белок, г/л  | 65—85     | 68,2 (64,9; 72,5)*     | 56,7 (53,3; 65,2)       |
| АЛТ, ммоль/с  | 0,15—0,68 | 1,6 (0,6; 2,9)         | 1,5 (0,7; 2,6)          |
| АСТ, ммоль/с  | 0,15—0,68 | 1,2 (0,4; 2,0)         | 1,2 (0,4; 2,2)          |
| Билирубин общий, мкмоль/л   | 8,5—20,5  | 32,6 (12,4; 59,3)      | 49,1 (15,2; 88,4)       |
| Билирубин прямой, мкмоль/л  | 0—4       | 10,5 (0; 27,7)*        | 23,2 (0; 55,6)          |
| Тимоловая проба, ед. S-H  | 0—4       | 8,0 (5,3; 11,2)        | 8,4 (5,4; 12,8)         |
| Мочевина, ммоль/л   | 2,5—6,3   | 4,7 (3,8; 5,5)         | 4,2 (3,0; 5,8)          |
| Креатинин, ммоль/л  | 0,07—0,18 | 0,079 (0,049; 0,090)   | 0,075 (0,064; 0,085)    |

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей I и II групп.

Таблица 2

Показатели свертывающей системы крови у больных циррозами печени, ассоциированными с вирусными гепатитами В, С и D

| Показатель            | Контрольная группа | I группа (Me (25; 75)) | II группа (Me (25; 75)) |
|-----------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| МНО                   | 1,01 (0,96; 1,06)  | 1,45 (1,19; 2,0)       | 1,41 (1,04; 1,70)       |
| ПТИ, %                | 100 (95,0; 102,0)  | 75,0 (58,0; 82,0)      | 75,0 (65,0; 93,0)       |
| АЧТВ, с               | 31 (28,0; 34,0)    | 42,0 (39,0; 53,0)      | 43,0 (36,0; 50,0)       |
| Общий фибриноген, г/л | 2,1 (2,0; 2,6)     | 2,2 (1,6; 3,0)         | 2,1 (2,0; 3,0)          |
| РФМК, мг%             | 3,5 (3,5; 4,0)     | 3,5 (3,5; 4,5)         | 3,5 (3,5; 4,5)          |
| Антитромбин III, %    | 94 (85,0; 105,0)   | 59,0 (52,0; 78,0)*     | 90,0 (70,0; 98,0)*      |
| Протеин С, %          | 85 (78,0; 100,0)   | 62,0 (54,0; 87,0)**    | 50,0 (40,0; 60,0)       |
| Фактор Виллебранда, % | 77 (56,0; 87,0)    | 168,0 (143,0; 184,0)   | 162,0 (149,0; 197,0)    |
| Плазминоген, %        | 85 (81,0; 107,0)   | 57,0 (49,0; 66,0)*     | 90,0 (68,0; 104,0)*     |

\*  $p < 0,001$  при сравнении показателей I и II групп со здоровыми добровольцами.

\*\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей I и II групп между собой.

У 62% пациентов отмечалось избыточное количество фактора Виллебранда, который активирует сосудистотромбоцитарный гемостаз. В фибринолитической системе нарушения в виде снижения плазминогена имелись более чем у половины больных (табл. 2).

Интересен тот факт, что у пациентов с циррозом печени смешанной этиологии среднее значение уровня антитромбина III и плазминогена было в пределах нормы, тогда как у пациентов с вирусным циррозом установлено достоверное снижение уровней этих показателей. Уровень протеина С был снижен в обеих группах, но у пациентов с ЦП смешанной этиологии — в большей степени.

Таким образом, при дефиците естественных антикоагулянтов (протеин С, антитромбин III) отмечается повышение маркеров свертывающей системы крови (РФМК), а также активация сосудистотромбоцитарного звена гемостаза за счет избытка

фактора Виллебранда. Это свидетельствует о риске тромбоза, хотя прокагуляционные тесты (ПТИ, АЧТВ) показывают наличие риска кровотечения. Такая разнонаправленность прокагуляционных (ПТИ, АЧТВ) и паракогуляционных тестов является лабораторным признаком коагулопатии потребления.

## Выводы

1. По данным инфекционного стационара г. Томска, цирроз печени, ассоциированный с вирусными гепатитами В, С и D, составил 19% от всех хронических форм вирусных гепатитов, тогда как гепатоцеллюлярная карцинома — 1,5%.

2. У больных циррозом печени, ассоциированным с вирусными гепатитами В, С и D, сочетанное поражение печени вирусами HCV и HBV (34%) встречалось с такой же частотой, что и HBV-инфекция (34%).

3. Злоупотребление алкоголем усугубляет клиническую симптоматику, течение и лабораторные (биохимические) показатели основного заболевания.

4. У пациентов с вирусиндуцированными циррозами печени по данным развернутой коагулограммы отмечалось развитие коагулопатии потребления.

5. Наблюдаются статистически значимые различия в показателях антикоагулянтной (антитромбин III, протеин С) и фибринолитической (плазминоген) систем в зависимости от этиологии ЦП.

#### Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 456 с.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007. 159 с.
3. Корой В.П. Система протеина С при хронических заболеваниях печени и противовирусная терапия // Клинич. медицина. 2008. № 2. С. 63—65.
4. Левитан Б.Н., Дедов А.В. 50-летний опыт клинического изучения цирроза печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и проктологии. 2002. № 1. С. 76—79.
5. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л., Сюткин В.Е., Попова В.И. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии // Терапевт. арх. 2002. № 2. С. 44—46.
6. Майер Г.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2004. 720 с.
7. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. СПб.: Медицина, 1998. 331 с.
8. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Васильев А.П., Павлов А.И. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996—2005 гг.): распространенность и исходы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и проктологии. 2007. № 2. С. 19—26.
9. El-Serag H.B., Davila J.A., Petersen N.J. et al. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update // Ann. Intern. Med. 2003. V. 139, № 10. С. 817—823.
10. Fujioka S., Shimomura H., Iwasaki Y. et al. Hepatitis B virus gene in liver tissue promotes hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients // Dig. Dis. Sci. 2003. V. 48, № 10. С. 1920—1924.
11. Perso M., Palmentieri B., Coppola L. et al. Occurrence of HCC in asymptomatic HCV-related chronic hepatitis // Dig. Dis. Sci. 2002. V. 47, № 11. С. 2407—2410.

Поступила в редакцию 25.06.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

#### Сведения об авторах

**С.А. Богушевич** — врач-инфекционист поликлинического отделения МЛПМУ «Городская больница № 2» (г. Томск).

**К.И. Чуйкова** — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Богушевич Светлана Александровна**, тел. 8-923-408-7299, e-mail: bogush@sibmail.com