

И. В. Северинчик¹, О. О. Руммо², И. Н. Вальчук¹,
М. И. Бандацкая¹, Г. Н. Чистенко¹

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С КАК ПРИЧИНЫ ОРТОТОПИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
РНПЦ «Трансплантации органов и тканей»²

Определены основные проявления эпидемического процесса вирусного гепатита С (ВГС) в Республике Беларусь и некоторые эпидемиологические характеристики инфицированных ВГС пациентов ортотопической трансплантации печени. В многолетней динамике отмечается умеренная тенденция к снижению заболеваемости острыми и хроническими формами вирусного гепатита С, средний темп прироста составил $-2,4\%$ и $-3,2\%$ соответственно. ВГС регистрируется преимущественно среди взрослых. Максимальная интенсивность эпидемического процесса хронического гепатита С отмечалась на территории г. Минска и Могилевской области.

Терминальные стадии ВГС (цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак) явились показанием к ортотопической трансплантации печени (ОТП) в $31,3\%$ оперативных вмешательств. У мужчин ВГС обусловил $36,6\%$ ОТП, у женщин – $20,6\%$ (OR 2,2). На фоне цирроза печени, обусловленного ВГС, у данных пациентов в $30,4\%$ случаев наблюдался гепатоцеллюлярный рак. В этиологии вирусного гепатита С доминировал 1 генотип – $52,9\%$. Рецидивы вирусного гепатита С после ОТП наблюдались в 52% случаев, три четверти (76%) из них возникали в течение первого года после вмешательства.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, эпидемический процесс, заболеваемость, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, ортотопическая трансплантация печени.

**I. V. Severinchik, O. O. Rummo, I. N. Valchuk,
M. I. Bandatskaya, G. N. Chistenko**

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS C AS A CAUSE OF THE ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS

The main manifestations of the epidemic process of viral hepatitis C (HCV) in the Republic of Belarus and some epidemiological characteristics of HCV infected patients with orthotopic liver transplantation are determined. In the long-term dynamics there is a moderate tendency to reduce the incidence of acute and chronic forms of viral hepatitis C, the rate of decline was $2,4\%$ and $3,2\%$, respectively. HCV is registered predominantly among adults. The maximum intensity of the epidemic process of chronic hepatitis C was noted in the territory of Minsk and the Mogilev region. In Belarus, The terminal stages of HCV (cirrhosis and hepatocellular carcinoma) were an indication for orthotopic liver transplantation (OTP) in 31.3% of surgical interventions. In men, HCV accounted for 36.6% of liver transplantations, in women – 20.6% (OR = 2.2). In the etiology of viral hepatitis C,

1 genotype dominated – 52.9 %. On the background of liver cirrhosis associated with HCV, hepatocellular cancer was observed in these patients in 30.4 % of cases. Reinfection of viral hepatitis C were observed in 52 % of cases, 3/4 of which (76 %) occurred within the first year after the intervention.

Key words: viral hepatitis C, epidemic process, morbidity, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, orthotopic liver transplantation.

Проблема хронического вирусного гепатита С (ХВГС) является одной из самых актуальных в современном здравоохранении, что обусловлено постоянным увеличением числа пациентов, с одной стороны, и доминирующим положением в структуре хронических диффузных заболеваний печени, с другой [2, 5, 6]. ХВГС – одна из ведущих причин формирования цирроза печени [6, 9], который в большинстве развитых стран занимает первое место в структуре смертности от заболеваний печени. По данным Всемирной организации здравоохранения в настоящее время в мире около 350 тысяч пациентов ежегодно умирает от причин, обусловленных ХВГС. Часто в первые 10–15 лет после заражения заболевание протекает без существенных клинических проявлений, однако через 20 лет после инфицирования вирусом у 20–40 % пациентов выявляется цирроз печени (ЦП) [1, 8]. Одним из исходов ХВГС является гепатоцеллюлярная карцинома, которая ежегодно диагностируется у 1–4 % пациентов с ЦП [7]. При этом частота гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у пациентов с ХВГС варьирует от 2 до 30 %. Редко (в 10–20 %) случаев ГЦР формируется без ЦП, что позволяет предположить непосредственное вовлечение вируса гепатита С в канцерогенез. По прогнозу эпидемиологов США, Франции и Египта, в этих странах с 2020 по 2029 г. ожидается пик летальных исходов вследствие ЦП и ГЦР, ассоциированных с ХВГС. Вероятно, в нашей стране будет наблюдаться аналогичная ситуация.

Закономерно, что декомпенсированный цирроз печени, этиологически обусловленный ВГС, является наиболее частым показанием к выполнению ортотопической трансплантации печени (ОТП) в большинстве стран на протяжении нескольких десятилетий [8, 10]. Однако в случае выполнения трансплантации на фоне активной репликации вируса гепатита С рецидив заболевания происходит в 90–100 % случаев [3]. Реинфекция гепатита С представляет большую опасность для пациентов ОТП, так как в случае отсутствия терапии ЦП развивается уже через 5 лет у 30 % пациентов, причем риск его декомпенсации в течение года после установления диагноза составляет более 40 %.

Стандартом терапии хронической ВГС-инфекции в последние годы стали препараты прямого противовирусного действия (ППД) [4]. Противовирусная терапия (ПВТ) ХГС имеет своей целью полную элиминацию вируса, что останавливает развитие болезни и снижает риск смерти от ЦП и ГЦК. Современные противовирусные препараты имеют высокую эффективность (>90 %), характеризуются меньшим количеством побочных эффектов и противопоказаний. Однако на стадии цирроза печени эрадикация вируса гепатита С полностью не устраняет риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. Поэтому даже после излечения

от инфекции необходимо осуществлять динамическое наблюдение пациентов.

Цель. Выявить особенности проявлений эпидемического процесса ВГС в Республике Беларусь и изучить эпидемиологические характеристики инфицированных ВГС пациентов ортотопической трансплантации печени.

Материалы и методы. Материалом для изучения послужили данные официальной регистрации заболеваемости ВГС в Республике Беларусь с 1996 по 2017 гг., а также данные проспективного наблюдения за 102 пациентами, которым выполнена ОТП по поводу цирроза печени, явившегося исходом вирусного гепатита С, за период с 2010 по 2017 годы в РНПЦ «Трансплантации органов и тканей». Основой методологии настоящей работы явилось наблюдательное аналитическое сплошное эпидемиологическое исследование.

Статистическая обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программы Microsoft Excel 7 (Microsoft).

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С (ОВГС) в Беларуси от введения обязательной регистрации с 1996 года и по 2017 год характеризовалась определенными колебаниями на фоне одностороннего снижения интенсивности эпидемического процесса. В период 1996–2002 гг. инцидентность, как правило, достигала и превышала 2 случая на 100 000 населения (рисунок 1). Среднемноголетний показатель заболеваемости составил $2,26 \pm 0,34$ случаев на 100 000 населения, многолетняя динамика характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, средний темп прироста составил $-2,4 \%$.

В интервале 2003–2017 гг. уровни инцидентности были ниже 1,3 случаев на 100 000 населения, с 2007 года интенсивность эпидемического процесса уже не превышала 1 случая на 100 000 населения. Среднемноголетний показатель заболеваемости за период 2003–2017 гг. составил $0,91 \pm 0,21$ случаев на 100 000 населения и был в 2,5 раза ниже, чем

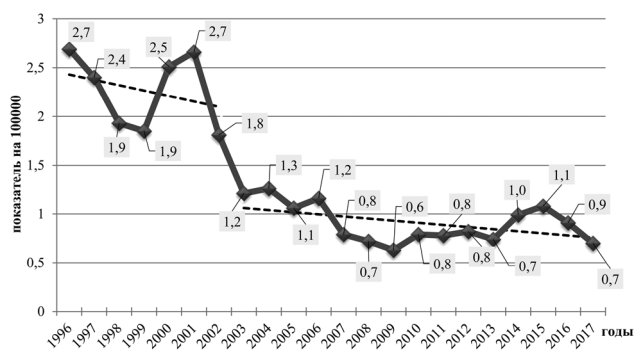


Рисунок 1. Многолетняя динамика заболеваемости ОВГС в Беларуси за 1996–2017 годы

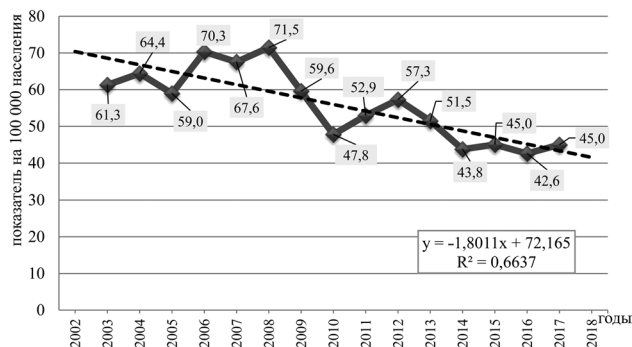


Рисунок 2. Многолетняя динамика заболеваемости ХВГС в Беларуси за 1996–2017 годы

в 1996–2002 гг. ($p < 0,01$). Однако тенденция эпидемического процесса не претерпела изменений: средний темп прироста по-прежнему составил $-2,4\%$.

Заболеваемость ОВГС отражает абсолютный риск возникновения манифестных форм гепатита С в популяции и является индикатором активности эпидемического процесса. Зная долю манифестных форм в структуре патологии, можно судить о риске заражения ВГС. Более полное представление об эпидемической ситуации ВГС в стране дает анализ заболеваемости населения хроническими формами, которые, в отличие от острых, преимущественно выявляются при плановых обследованиях. Частота выявления хронического гепатита С зависит как от распространенности заболевания, так и объемов лабораторной диагностики.

Суммарная инцидентность хронических форм ВГС в 2002–2017 гг. (рисунок 2) находилась в диапазоне от 71,15 случаев на 100 000 в 2008 году до 42,6 случаев на 100 000 в 2016 году, среднемноголетний показатель достигал $56,86 \pm 0,77$ случаев на 100 000 населения и в 42 раза превышал аналогичный показатель при остром гепатите С ($p < 0,001$). В целом динамика инцидентности хронических форм инфекции, обусловленной ВГС, характеризовалась умеренной тенденцией к снижению. Средний темп прироста составил $-3,2\%$ ($p < 0,05$).

В 2017 г. в Беларуси выявлено 66 больных ОВГС (0,70 на 100 000) и 3151 больной ХВГС (44,98 на 100 000). Учитывая, что пациент, страдающий хроническим гепатитом, живет с патологией порой не один десяток лет, в популяции накапливается значительное количество источников инфекции, которые поддерживают эпидемический процесс на территории страны.

В регионах Республики Беларусь эпидемическая ситуация была различной. В 2017 году максимальная активность эпидемического процесса острого гепатита С, регистрировалась в Витебской области (1,33 на 100 000) и г. Минске (1,02 на 100 000), а самая низкая – в Гродненской области (0,29 на 100 000). Территориальное распределение больных хроническим гепатитом С было иным. Диагноз ХВГС впервые пациенту устанавливался чаще в г. Минске (57,92 на 100 000) и Могилевской области (51,02 на 100 000), самые низкие показатели были в Брестской (15,23 на 100 000) и Гродненской областях (16,21 на 100 000).

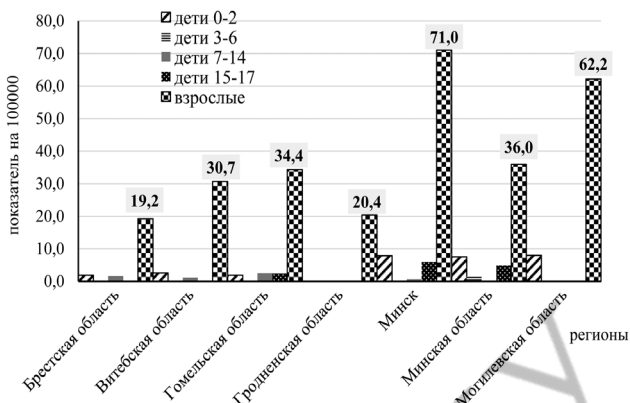


Рисунок 3. Впервые выявленный ХВГС в регионах Беларуси (2017 год)

В 2017 г. ОВГС регистрировался только у взрослых. ХВГС в 2017 г. регистрировался во всех возрастных группах, 99,1 % заболевших составили взрослые. Среди детского населения самые высокие показатели заболеваемости были в группе детей 0–2 лет (4,58 на 100 000), что обусловлено существующим риском вертикальной передачи возбудителя. Заболеваемость была минимальной среди детей 3–6 лет (0,22 на 100 000) и возрастала по мере увеличением возраста детей до 2,20 на 100 000 у подростков 14–17 лет. Статистически значимых различий в заболеваемости детей не выявлено. Заболеваемость хроническим гепатитом С в возрастных группах в регионах страны представлена на рисунке 3.

В Беларуси, как и в большинстве стран мира, терминальные стадии ХВГС (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) являются одной из главных причин тяжелого поражения печени, единственным радикальным методом лечения которого является операция по трансплантации печени.

В Республике Беларусь ОТП проводятся с 2008 г. и по состоянию на 1 мая 2018 г. уже выполнена 541 операция по пересадке печени. Инцидентность ОТП в Беларуси в 2017 г. составила 8,3 на 1 млн населения (79 операций в год). Изучая эпидемические проявления операций по ортотопической трансплантации печени в Республике Беларусь, нами было установлено, что среди 46 патологических процессов, клинические проявления которых послужили основным показанием для пересадки печени, ВГС явился самой частой причиной ОТП – 31,3 % случаев. Удельный вес ОТП по причине ВГС возрастал от 0 % в 2008–2009 гг. до 44–38 % в 2015–2016 гг. соответственно (рисунок 4).

Следует отметить различную представленность ВГС у мужчин и женщин, подвергнутых трансплантации печени. У мужчин на долю ВГС приходилось 36,6 % ОТП, у женщин – 20,6 %. Показатель отношения шансов для ВГС, как причины трансплантации печени, у мужчин в сравнении с женщинами составил 2,22. В гендерной структуре пациентов ОТП с вирусным гепатитом С преобладали мужчины – 64,7 %, доля женщин составила – 35,3 %. Необходимо также подчеркнуть, что к моменту трансплантации печени по поводу ВГС, средний возраст мужчин был почти на три года

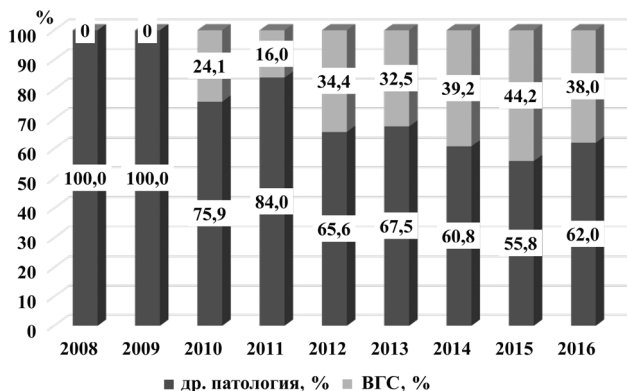


Рисунок 4. Структура ортотопических трансплантаций печени в Беларуси (2008–2016 гг.)

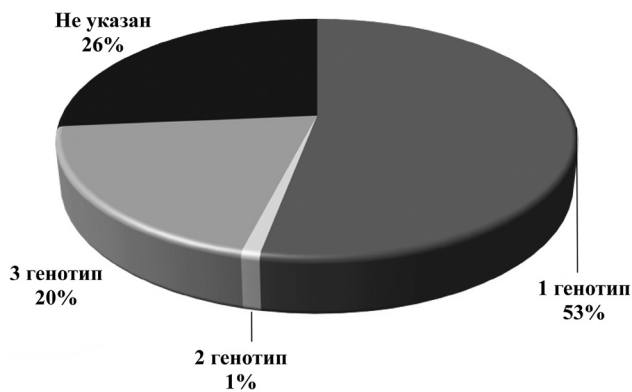


Рисунок 5. Удельный вес генотипов ВГС пациентов ОТП, %

меньше – 50,8 лет (CI 95 47,91–54,53), чем у женщин – 53,2 года (CI 95 49,4–56,84).

В этиологии ВГС, явившегося причиной трансплантации печени, доминировал 1 генотип – 52,9 %, следующим по встречаемости явился 3 генотип вируса – 20 %, в единичных случаях выявлялся вирус гепатита С 2 генотипа – 1 % (рисунок 5).

У пациентов ОТП с циррозом печени в 30,4 % случаев наблюдался гепатоцеллюлярный рак. Средний возраст пациентов с гепатокарциномой на фоне цирроза печени был достоверно выше на 6,3 года ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами с циррозом печени без сопутствующего рака – 55,9 (CI 95 52,7–59,1) и 49,6 (CI 95 47,7–51,6) соответственно. Гепатоцеллюлярная карцинома среди пациентов ОТП с ВГС была диагностирована преимущественно у мужчин (77,4 %), удельный вес женщин был значительно меньше (22,6 %). При этом средний возраст пациентов-мужчин, у которых наблюдался рак печени составил в среднем 54,2 года (CI 95 51,0–57,4), что на 7,7 лет меньше ($p < 0,05$), в сравнении с инфицированными ВГС пациентами-женщинами – 61,9 лет (CI 95 57,7–66,1).

Реактивация ВГС после трансплантации печени наблюдалась у 52 % пациентов в период после ОТП от 1 месяца до 40 месяцев (рисунок 6).

Как следует из рисунка 6, реактивация вирусного гепатита С в подавляющем большинстве случаев (76 %) развивалась в течение первого года (до 13 месяцев) после выполнения ОТП и наиболее часто была обусловлена генотипом 1 – 64,2 % (таблица).

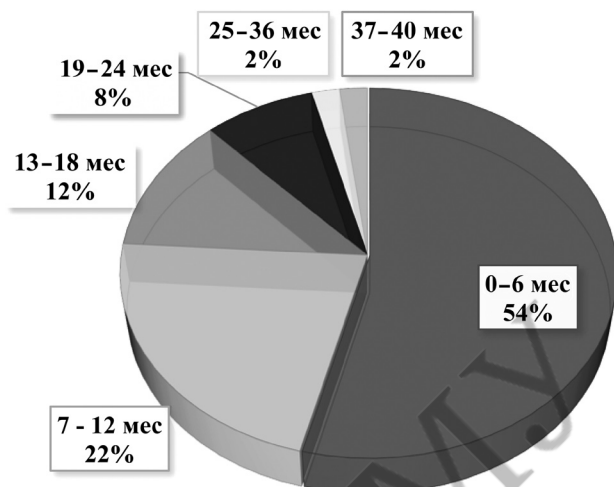


Рисунок 6. Срок возникновения реактивации ВГС у пациентов в период после ОТП (удельный вес пациентов)

Таблица. Структура генотипов у пациентов ОТП с реактивацией ВГС, %

Генотип ВГС:	Количество пациентов ОТП с реактивацией ВГС	
	A	%
Генотип 1	34	64,2
Генотип 3	11	20,8
Не указан	8	15,1
Всего	53	100,0

У мужчин данный патологический процесс развивался в среднем через $9,3 \pm 1,36$ месяцев после ОТП, у женщин – через $12,1 \pm 2,5$ месяцев. Средний возраст пациентов ОТП с реактивацией вирусного гепатита С у мужчин был примерно на три года старше такового у женщин – 53,1 года (CI 95 49,4–56,84) и 50,8 лет (CI 95 47,91–54,53) соответственно.

Выводы

1. В Беларуси (1996–2017 годы) отмечается умеренная тенденция к снижению заболеваемости ОВГС (темп снижения – 2,4 %) и хроническими формами ВГС (темп снижения – 3,2 %). Хронический ВГС регистрируется преимущественно среди взрослых. Территориями риска ХВГС являются г. Минск и Могилевская область.

2. Осложнения, связанные с ХВГС, являются основной причиной ОТП в Республике Беларусь (31,3 % случаев). У мужчин на долю ВГС приходилось 36,6 % ОТП, у женщин – 20,6 %. Показатель отношения шансов для ВГС, как причины трансплантации печени, у мужчин в сравнении с женщинами составил 2,22.

3. Необратимые поражения печени в исходе ХВГС развиваются у мужчин раньше, чем у женщин. К моменту трансплантации печени по поводу вирусного гепатита С, средний возраст мужчин был почти на два с половиной года меньше – 50,8 лет (CI 95 47,91–54,53), чем у женщин – 53,2 года (CI 95 49,4–56,84).

4. У пациентов ОТП с циррозом печени в 30,4 % случаев наблюдался гепатоцеллюлярный рак, преимущественно среди мужчин (77,4 %), средний возраст

которых был на 7,7 лет меньше, чем женщин – 54,2 (CI 95 51,0–57,4) и 61,9 (CI 95 57,7–66,1) лет соответственно ($p < 0,05$).

5. Рецидивы вирусного гепатита С после ОТП наблюдались у 52 % пациентов и в 76 % случаев возникли в течение первого года после вмешательства. У мужчин данный патологический процесс развивался в среднем через $9,3 \pm 1,36$ месяцев после ОТП, у женщин – через $12,1 \pm 2,5$ месяцев.

Литература

1. Westbrook, R. H. Natural history of hepatitis C / R. H. Westbrook, G. Dusheiko // Journal of hepatology – 2014. – № 61(1 Suppl). – P. 58–68.

2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9-й выпуск / под ред. В. И. Покровского, А. Б. Жебруна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. – 168 с.

3. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени / Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук, О. А. Герасимова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 22–27.

4. Лечение HCV-инфекции комбинацией софосбувира и даклатавира / Ю. О. Шульпенкова, Н. В. Шульпенкова, М. Ч. Семенистая [и др.] // Медицинский совет – 2017. – № 4. – С. 36–41.

Оригинальные научные публикации □

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / под ред. В. Т. Ивашкина, Н. Д. Ющука, М. В. Маевской // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 2. – С. 41–70.

6. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, А. А. Ясинский, М. И. Михайлов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.

7. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В. П. Чуланов, Н. Н. Пименов, Н. А. Мамонова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 11. – С. 5–10.

8. Цирроз печени и гепатоклеточная карцинома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С: эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты / Л. И. Николаева, Е. А. Лейбман, Г. В. Сапронов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 2. – С. 40–51.

9. Эсауленко, Е. В. Гепатит С: взгляд на проблему / Е. В. Эсауленко // В мире вирусных гепатитов. – 2013. – № 4. – С. 14–19.

10. Эсауленко, Е. В., Сухорук А. А., Герасимова О. А. Опыт противовирусной терапии хронического гепатита С до и после трансплантации печени / Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук, О. А. Герасимова // Практическая медицина. – 2014. – № 7 (83). – С. 28–31.