

ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ У ЛИЦ С ГЕМОФИЛИЯМИ: ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Российский университет дружбы народов, г. Москва

³ Краевая клиническая больница, г. Барнаул

⁴ Алтайский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Барнаул

Никонорова М.А.¹, Карбышева Н.В.¹, Кожевникова Г.М.², Мамаев А.Н.³, Шевченко В.В.^{1,4}, Бесхлебова О.В.¹

Проведено клинико-лабораторное обследование 80 пациентов с гемофилией в возрасте от 16 до 59 лет, проживающих в Алтайском крае. Все больные с детства многократно получали криопреципитат или свежезамороженную плазму. У 50 из 80 пациентов с гемофилией (62,5%) установлен диагноз хронический вирусный гепатит (ХВГ): ХВГ В и С у 1 пациента (2%), ХВГ В у 2 (4%) и ХВГ С у 47 пациентов (94%). Средний возраст больных гемофилией и ХВГ – 38,4 (22–59 лет). У всех больных отсутствуют данные о ранее перенесенном остром гепатите В или С. У 30% отмечено повышение АЛТ, АсАТ у 20,4%, ГГТП у 26,6%, ЩФ у 13,3%. Полученные биохимические данные свидетельствуют о наличии минимальной степени активности хронического гепатита.

Ключевые слова: гемофилия, гепатит С, гепатит В, цирроз печени.

Clinical and laboratory examination of 80 patients with hemophilia aged 16–59 living in the Altai Krai was carried out. From childhood, all patients have repeatedly received cryoprecipitate or fresh frozen plasma. In 50 of 80 patients with hemophilia (62.5%), chronic viral hepatitis (CVH) was diagnosed: CVH B and C in 1 patient (2%), CVH B in 2 (4%) and CVH C in 47 patients (94%). The mean age of patients with hemophilia and CVH is 38.4 (22–59 years). All patients have no data on the prior acute hepatitis B or C. In 30%, we noted an increase of ALT (in 30%), AST (in 20.4%), GGT (in 26.6%), ALP (in 13.3%). The obtained biochemical data indicate the presence of a minimal degree of activity of chronic hepatitis.

Key words: hemophilia, hepatitis C, hepatitis B, liver cirrhosis.

Парентеральные вирусные гепатиты В и С – одна из наиболее актуальных проблем как мирового, так и отечественного здравоохранения. С этими инфекциями связаны летальные исходы у больных острыми гепатитами, а также случаи развития хронических заболеваний печени, включая циррозы и первичный рак печени [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно около 50 млн человек заболевают гепатитом В, а умирают – до 2 млн человек. От 100 до 200 млн являются носителями вируса гепатита С. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет на 60% может увеличиться число больных циррозом печени, на 68% – раком, и в два раза возрастет смертность от заболеваний печени [3]. Только в 2015 году от вирусных гепатитов умерло 1,34 миллиона человек, что сопоставимо со смертностью от туберкулеза и ВИЧ-инфекции. Большинство случаев летальных исходов от вирусных гепатитов в 2015 году были связаны с хроническими заболеваниями печени (720000 случаев смерти из-за осложнений цирроза печени) и первичным раком печени (470000 случаев смерти из-за гепатоцеллюлярной карциномы). В глобальном масштабе в 2015 году около 257 миллионов человек жили с хронической инфекцией HBV

и 71 миллион людей с хронической инфекцией HCV [2].

Общепризнано, что кровь и ее препараты являются важнейшими факторами инфицирования вирусами гепатитов с парентеральным механизмом передачи. Больные гемофилией, получающие регулярное лечение препаратами крови, относятся к группе повышенного риска инфицирования вирусами гепатитов [4].

Все известные на сегодняшний день антигемофильные препараты, восполняющие дефицит плазменных факторов свертывания крови VIII и XI (FVIII и FXI) у больных гемофилией, могут быть выделены в 3 группы: невирусинактивированные, вирусинактивированные и рекомбинантные. В последние годы достигнуты существенные успехи в обеспечении проживающих в РФ больных гемофилией вирусинактивированными и рекомбинантными факторами, концентратами факторов свертывания крови для «домашнего лечения». Тем не менее, в неотложных ситуациях у таких больных возможно использование препаратов крови, не прошедших надёжных процедур для инактивации вирусов. До 2006 года препараты крови без осуществления карантинизации и без проведения процедур вирусной инактивации использова-

лись очень широко, что обусловило широкое распространение вирусных гепатитов у этой группы больных [5, 6]. Так, по данным многих исследователей, частота выявления маркеров вирусов гепатитов до настоящего времени остается высокой и достигает 60% у взрослых больных и 4,7% – у детей до 18 лет [7, 8, 9, 10].

Клинические проявления хронического гепатита у больных гемофилией чаще всего отсутствуют в течение многих лет или минимально выражены, что затрудняет диагностику и обуславливает развитие вялотекущего хронического воспалительного процесса. Регулярные трансфузии компонентов и препаратов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, концентратов факторов свертывания и др.), а также токсинемия, частота которой существенно увеличивается при наличии других осложнений, например, при резорбции гематом, являются пусковым механизмом активации аутоиммунных процессов, усиливающих цитолитический синдром. В связи с этим, морфологические признаки поражения паренхимы печени могут быть весьма глубокими и часто необратимыми. Как правило, данные процессы у этой категории пациентов происходят постепенно и асимметрично; кроме того, они могут быть причиной формирования гепатоцеллюлярной карциномы [6, 11]. Однако, несмотря на легкость течения, у больных гемофилией частота хронических заболеваний печени и связанная с ней смертность в 17 раз выше, а гепатоцеллюлярная карцинома встречается в 6 раз чаще, чем у населения в целом [12, 13]. Осложнения хронического гепатита С, цирроза печени (например, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия) и гепатоцеллюлярная карцинома являются второй по частоте причиной смерти у пациентов с гемофилией [14, 15, 16].

Динамика прогрессирования хронического заболевания печени зависит от многих факторов: возраста, пола, генотипа HCV, активности воспаления, алкоголя, микст инфекции вирусом гепатита В (HBV) или вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), других инфекций, связанных с переливанием крови, наличия метаболических нарушений (диабет, ожирение, жировой гепатоз, повышенная концентрация железа в сыворотке) и курения [17, 18, 19, 20], и в общем такая коморбидная патология влияет на психосоматические особенности и качество жизни этих пациентов [21, 22, 23, 24].

Цель настоящего исследования – определить особенности течения вирусных гепатитов у больных гемофилией жителей Алтайского края и дальнейшую тактику ведения пациентов.

Материалы и методы

В настоящее время в Алтайском крае на учете в поликлиническом отделении КГБУЗ «Крае-

вая клиническая больница» (г. Барнаул) состоит 107 пациентов с гемофилией в возрасте от 16 до 59 лет (средний возраст – 25,9 (16–33), из них 65% жители районов Алтайского края и 35% – жители г. Барнаула. С гемофилией А – 73 больных (92%) и гемофилией В – 7 пациентов (8%). Легкое течение гемофилии имеют 4 пациента, 8 пациентов наблюдаются с тяжелой гемофилией и 68 пациентов с гемофилией средней степени тяжести. Все больные многократно получали криопреципитат или свежезамороженную плазму.

Клинико-лабораторное обследование включало: сбор анамнеза, клинический осмотр, лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением общего билирубина и его фракций, активности аминотрансфераз и др.), ультразвуковую диагностику печени, эластометрию печени, выявление антител к ВГС методом иммуноферментного анализа, обнаружение вирусной репликации с помощью полимеразной цепной реакции РНК ВГС, генотипирование ВГС и определение вирусной нагрузки РНК ВГС в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение

У 50 из 80 пациентов с гемофилией (62,5%) установлен диагноз хронический вирусный гепатит: хронический вирусный гепатит В и С у 1 пациента (2%), хронический вирусный гепатит В у 2 (4%) и хронический вирусный гепатит С у 47 пациентов (94%). Средний возраст больных гемофилией и хроническими вирусными гепатитами – 38,4 (22–59 лет).

Из анамнеза у всех больных гемофилией отсутствуют данные о ранее перенесенном остром гепатите В или С, что указывает на вероятное заражение в детском возрасте. Такие субъективные проявления болезни как астения и проявления диспепсического характера встречались довольно редко. При лабораторном обследовании пациентов у 30% отмечено повышение АлАТ, АсАТ у 20,4%, повышение активности ГГТП у 26,6%, щелочной фосфатазы у 13,3% (таблица 1).

Полученные биохимические данные свидетельствуют о наличии минимальной степени активности хронического гепатита. По данным различных исследователей, клинически выраженные формы патологии печени развиваются не более чем у 10% больных гемофилией [25].

Хронический гепатит С у больных гемофилией, длительно инфицированных с раннего детства, характеризуется малосимптомным течением, низкой биохимической активностью в виде минимального повышения уровня АлАТ (в 1,3 раза) при отсутствии значимых изменений других показателей нарушения функции печени, а также преимущественным преобладанием

Результаты лабораторного обследования пациентов

Показатель	N=80	% пациентов
АЛТ (0,0-40,0 Ед/л)	49–92,7	30%
АСТ(0,0-37,0 Ед/л)	61,2–129,6	20,4%
Билирубин (8,55-20,5 мкмоль/л)	10,9–16,9	N
Холестерин (3,24-5,17 ммоль/л)	5,91–7,65	6%
Общий белок (65,0-87,0 г/л)	66,2–82,9	N
ЩФ (270 Ед/л)	286–452	13,3%
ГГТП (11,0-61,0 Ед/л)	72,8–91,5	26,6%

1b генотипа возбудителя (56,9%) и высокой вирусной нагрузки (58,5%), протекает с меньшими клинико-лабораторными проявлениями относительно количества предъявляемых жалоб, частоты увеличения печени, выраженности цитолитического и иммуновоспалительного синдромов, чем у лиц без гемофилии, и клинико-лабораторные проявления хронического гепатита С не связаны с тяжестью гемофилии по основным показателям гемостаза, при этом относительная независимость течения HCV-инфекции от выраженности врожденной коагулопатии подтверждает основную значимость влияния инфицирования в раннем детском возрасте на выраженность манифестации и темпы прогрессирования вирусного гепатита С [26].

В настоящее время данное исследование продолжается. У обследованных пациентов преобладает 1b генотип вируса гепатита С и начальные стадии фиброза (0-2) по шкале.

Согласно международным рекомендациям (EASL) по лечению пациентов с ХГС, чрезвычайно важно проведение противовирусной терапии ХГС у всех пациентов с гемофилией вне зависимости от стадии заболевания (выраженности фиброза), длительности инфицирования, активности гепатита (уровень АлАТ и АсАТ), уровня виремии и генотипа вируса. Чем раньше будет проведена терапия и достигнута элиминация вируса из организма, тем быстрее произойдет полное структурное и функциональное восстановление печени. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) после курса противовирусной терапии уменьшает риск неблагоприятного исхода у лиц с гемофилиями [27]. Результаты двойной противовирусной терапии (интерферон + рибавирин, пегасис + рибавирин, 24–48 нед.) показали высокую эффективность ПВТ у молодых людей с генотипами 3a и 2a и отсутствие эффекта у пожилых пациентов с генотипом 1b [28]. Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия ledipasvir-sofosbuvir для пациентов с HCV генотипом 1 или 4 инфекции или sofosbuvir-рибавирин для пациентов с генотипом 2 или 3 показывает устойчивый вирусологический ответ,

который через 12 недель после лечения составил 99% (98/99) у пациентов с генотипом 1 или 4 инфекции; 100% (5/5) у пациентов с циррозом, получавших лечение, с инфекцией генотипа 1; 100% (10/10) у пациентов с генотипом 2; 83% (5/6) у пациентов с инфекцией генотипа 3. Отмечена высокая эффективность и хорошая переносимость среди пациентов с гемофилиями [29].

В рекомендациях EASL (2015, 2016) отмечено, что скорость прогрессирования заболевания печени до терминальной стадии у пациентов с гемофилией такая же, как и у HCV-позитивных лиц в общей популяции. Обследование при хронических заболеваниях печени у пациентов с гемофилией такое же, как и у лиц без гемофилии. Для пациентов с гемофилией более безопасной процедурой является трансюгулярная биопсия печени. Для мониторинга прогрессирования заболевания можно применять неинвазивные методы. Печеночная недостаточность у HCV-позитивных лиц считается одной из самых распространенных причин смерти у пациентов с наследственными нарушениями свертываемости крови. Тактика ведения пациентов с ХГС и гемофилией такая же, что и в популяции не страдающих гемофилией, за исключением невозможности гистологического исследования печени. Новые ПППД для лечения ХГС можно применять и у больных гемофилией [30].

В мае 2016 года на встрече «Кройт IV» в результате обсуждений среди экспертов из 36 европейских стран обобщены рекомендации, касающиеся терапии гемофилии, в которых указано, что лечение гепатита С должно предоставляться всем людям с гемофилией в приоритетном порядке противовирусными агентами прямого действия [31].

В апреле 2016 года состоялся Круглый стол экспертов в области лечения гемофилии «Достижения и проблемы в лечении гемофилии», на котором вынесена резолюция о необходимости осуществления следующих мер: 1) сохранить систему централизованного обеспечения пациентов с наследственными коагулопатиями

концентраатами факторов свертывания крови, доказавшую свою эффективность и рациональность; 2) органам здравоохранения уделить особое внимание лечению посттрансфузионных гепатитов с использованием современных противовирусных лекарственных средств. Учитывая специфику основного заболевания, считать целесообразным использование безинтерфероновых схем лечения ХГС у больных гемофилией и другими наследственными коагулопатиями; 3) разработать финансовое обеспечение диагностики и противовирусной терапии хронического гепатита С у больных гемофилией и другими наследственными коагулопатиями; 4) инициировать разработку профессиональным сообществом федеральных клинических рекомендаций (протокола лечения) оказания медицинской помощи больным гемофилией и другими наследственными коагулопатиями с хроническим гепатитом С и стандарта специализированной медицинской помощи больным гемофилией и другими наследственными коагулопатиями с хроническим гепатитом С [32].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

- World Health Organization. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework [electronic resource]. Technical report. April 2016. 40 p. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/guidelines-hepatitis-c-b-testing/en/>.
- World Health Organization. Global hepatitis report, 2017. April 2017. 83 p. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.
- Ott JJ, Horn J, Krause G, Mikolajczyk RT. Time trends of chronic HBV infection over prior decades - A global analysis. *J Hepatol*. 2017;66(1):48-54. doi:10.1016/j.jhep.2016.08.013.
- Morfini M. The History of Clotting Factor Concentrates Pharmacokinetics. *J. Clin. Med*. 2017;6(3). pii: E35. doi: 10.3390/jcm6030035.
- Макеев А.Б., Селиванов Е.А., Вечерко А.В., Попова Н.Н., Жибурт Е.Б. О некоторых факторах, определяющих состояние донорства на современном этапе. *Трансфузиология*. 2001; 2: 20-27.
- Мамаев А.Н. *Коагулопатии*. Руководство. М., 2012: 264.
- Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1493-1499.
- Makris M, Konkle BA. Hepatitis C in haemophilia: time for treatment for all. *Haemophilia*. 2017; 23(2):180-181. doi: 10.1111/hae.13183.
- Яценко Е.А. Мазурин А.В., Якунина Л.Н., Рейзис А.Р., Плахута Т.Г., Сосков Г.И. Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2001; 46(1): 28-29.
- Игнатъев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Назарова Е.Л., Тимофеева М.А. Гемостазиологические и биохимические показатели у больных гемофилией с посттрансфузионным гепатитом. *Вестник службы крови России*. 2012; 3: 45-49.
- Игнатъев С.В., Ивашкина Е.П., Ворожцова С.И., Тарасова Л.Н., Чернова Т.А., Тимофеева М.А. Динамика биохимических показателей крови у больных гемофилией с посттрансфузионным гепатитом, получающих гепатотропную терапию гептралом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(6): 4-6.
- Makris M, Preston F, Rosendaal F, et al. The natural history of chronic hepatitis C in haemophiliacs. *Br J Haematol*. 1997; 96: 875-876.
- Telfer P, Sabin C, Devereux H, et al. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol*. 1994; 87: 555-561.
- Plug I, Van Der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 510-516.
- Quraishi MN, Khan F, Tripathi D. How we manage variceal hemorrhage in cirrhotic patients. Key practical messages from the British Guidelines. *Pol Arch Med Wewn*. 2016; 126(3): 174-184.
- Musialik J, Chwist A, Baron J, Mędrecki D, Waluga M, Hartleb M. An unusual cause of hepatic encephalopathy. *Pol Arch Med Wewn*. 2015;125(4):303-304.
- Harris HE. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ*. 2002; 324: 450-450.
- Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology*. 1999; 29: 1215-1219.
- Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000; 284: 450-456.
- Kucharska M, Zaleska-Dorobisz U, Szymczak A, Inglot M, Rymer W, Zalewska M, et al. Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(6):412-417. doi: 10.20452/pamw.4027.
- Лычев В.Г., Бабушкин И.Е., Никулина М.А. Психологические особенности больных гемофилией хронической почечной недостаточностью и ДЦП. Сборник тезисов I международного Конгресса «Психосоматическая медицина - 2006». СПб., 2006:127-128.

22. Бабушкин И.Е., Никулина М.А., Лычев В.Г., Кудинова И.Ю. Психосоматические аспекты вирусных гепатитов у больных гемофилией в сравнительном аспекте. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 2-2(39): 318.

23. Бабушкин И.Е., Лычев В.Г., Момот А.П., Кудинова И.Ю., Никулина М.А. Качество жизни у больных с разнонаправленной патологией гемостаза: гемофилии и тромбофилии. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2011; 2-2(39): 319.

24. Salomon T, Chaves DG, Brener S, Martins PR, Mambrini JV, Peixoto SV. Determining the health-related quality of life in individuals with haemophilia in developing economies: results from the Brazilian population. *Haemophilia*. 2017;23(1):42-49. doi: 10.1111/hae.13130.

25. Снегирева-Давыденко И.Б., Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и TT у больных гемофилией широта распространения, особенности течения и терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 3: 20–23.

26. Стрельцов А.Г. Особенности течения вирусного гепатита С у больных гемофилией: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 14.00.10, 14.00.29. Санкт-Петербург, 2006: 20.

27. Holmström M, Nangarhari A, Öhman J, Duberg A-S, Majeed A., Aleman S. Long-term liver-related morbidity and mortality related to chronic hepatitis C virus infection in Swedish patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2016; 22: e494–e501. doi:10.1111/hae.13020.

28. Тенцова И.А., Плющ О.П., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Лечение гепатита С у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(S3): 139-140.

29. Walsh CE, Workowski K, Terrault NA, Sax PE, Cohen A, Bowlus CL et al. Ledipasvir-sofosbuvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bleeding disorders. *Haemophilia*. 2017; 23(2): 198-206. doi: 10.1111/hae.13178.

30. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2018; 69(2): 461–511.

31. Giangrande PLF, Peyvandi F, O'Mahony B, Behr-Gross ME, Hilger A, Schramm W, Mannucci PM. Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia*. 2017; 23(3): 370-375. doi: 10.1111/hae.13211.

32. Шестакова И.В., Зозуля Н.И., Жулёв Ю.А., Борисов С.В. Резолюция круглого стола экспертов «Достижения и проблемы в лечении гемофилии». Москва, 14 апреля 2016 года. URL: <http://hemophilia.ru/rhs/rhs-events/659-v-den-bolnyh-gemofiliey-eksperty-obsudyat->

obespechennost-lekarstvami-i-borbu-s-epidemiye-gepatita-c-sredi-bolnyh-gemofiliey.html. (Дата обращения 1.09.2018)

Контактные данные:

Автор, ответственный за переписку: Никонорова Марина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566888.

E-mail: ma.nikulina@mail.ru

Информация об авторах

Карбышева Нина Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

Тел.: (3852) 268342.

E-mail: nvk80@rambler.ru

Кожевникова Галина Михайловна, д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Российского университета дружбы народов, г. Москва.

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.

Тел.: (495) 3654753.

E-mail: kozhevnikova-gm@rudn.ru

Мамаев Андрей Николаевич, д.м.н., заведующий лабораторией патологии гемостаза Краевой клинической больницы, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.

Тел.: (3852) 566888.

E-mail: science@agmu.ru

Шевченко Валерий Владимирович, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Алтайского государственного медицинского университета, главный врач Алтайского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Барнаул.

656024, г. Барнаул, ул. 5-Западная, 62.

Тел.: (3852) 689471.

E-mail: infecgepatit@yandex.ru

Бесхлебова Ольга Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.

Тел.: (3852) 268342.

E-mail: olg.deriglazova@yandex.ru