

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

концентрами 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-epidemiey-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