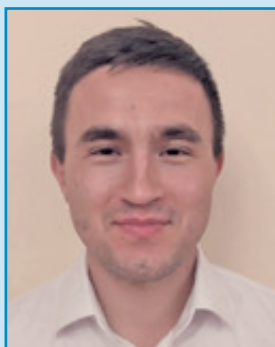


Pacientų, sergančių lėtiniu virusiniu hepatitu C, kepenų steatozės paplitimo ir rizikos veiksnių įvertinimas



Vilius Rajeckas
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas



Dr. Birutė Zablockienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Klinikinės medicinos instituto Infekcinių
ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros*
klinikų Infekcinių ligų centras



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Klinikinės medicinos instituto Infekcinių
ligų ir dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros*
klinikų Infekcinių ligų centras

Santrauka

Įvadas. Pasaulyje yra apie 71 mln. žmonių, užsikrėtusių hepatito C virusu (HCV). Apie 80 proc. užsikrėtusiųjų HCV infekcija tampa lėtine, kepenų pažeidimas palaipsniui progresuoja, vystosi kepenų fibrozė, vėliau – kepenų cirozė, gali vystytis hepatoceliulinė karcinoma. Kepenų steatozė yra nepriklausomas fibrozės progresavimo veiksnys. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama kepenų steatozei bei jos išsivystymą skatinantiems veiksniams.

Tikslas. Įvertinti sergančiųjų lėtiniu virusiniu hepatitu C kepenų steatozės paplitimą ir rizikos veiksnius.

Tiriamieji ir metodai. Retrospektyviai įvertinti 221 paciento, sergančio lėtiniu virusiniu hepatitu C, kuriam 2015–2017 metais Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centre buvo atlikta punkcinė kepenų biopsija, nuasmeninti duomenys. Analizuoti demografiniai, epidemiologiniai rodikliai, kepenų fermentų aktyvumas, koagulograma, bendroji bilirubino koncentracija, trombocitų kiekis, histologinio uždegimo laipsnis ir kepenų fibrozė, viruso genotipas. Pagal kepenų biopato histologinio tyrimo duomenis tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: kuriems diagnozuota ir nediagnozuota kepenų steatozė.

Rezultatai. Kepenų steatozė histologiškai buvo patvirtinta 122 (55,2 proc.) ligoniams. Steatozė statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta ($p < 0,05$) nutukusiems, užsikrėtusiems 3a genotipo HCV infekcija bei galimai užsikrėtusiems perpylus kraują ar plazmą iki 1993 metų, taip pat ligoniams, turintiems didesnį kepenų fermentų aktyvumą, histologinio aktyvumo indeksą, didesnį ar lygų 7. Logistinės regresijos metodu nustatyti kepenų steatozės rizikos veiksniai buvo didesnis kūno masės indeksas, kraujo ar plazmos perpilimas iki 1993 metų ir 3a genotipo HCV infekcija, o esant koinfekcijai su žmogaus imunodeficitu virusu steatozės rizika buvo mažesnė ($p = 0,035$).

Išvados. Kepenų steatozė buvo nustatyta daugiau nei pusei tirtų pacientų. Ji buvo susijusi tokiais lėtiniu C hepatitu sergančiųjų veiksniais, tokiais kaip nutukimas ar galimas užsikrėtimas perpylus kraują ar plazmą iki 1993 metų bei nuo viruso priklausančiais veiksniais, pavyzdžiui, 3a genotipo HCV infekcija.

Raktažodžiai: hepatito C virusas, viruso genotipas, kepenų steatozė, paplitimas, rizikos veiksniai.

Summary

Introduction. There are around 71 million people infected with hepatitis C virus (HCV) worldwide. Approximately 80% of infected with HCV develop chronic viral hepatitis, which can progress to liver fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatic steatosis in HCV patients is associated with the progression of disease. In the era of direct-acting antivirals, the sequelae of hepatic steatosis and its drivers warrants more attention.

Aim. The aim of this study was to evaluate the prevalence and risk factors of hepatic steatosis in chronic hepatitis C patients.

Materials and methods. The case records of 221 chronic hepatitis C patients with liver biopsy performed in Vilnius University Hospital Santaros klinikos Centre of Infectious Diseases in 2015–2017 were studied. The demographic, epidemiologic data, liver enzyme activity, coagulogram, platelet count, total bilirubin, histological activity index and liver fibrosis, virus genotype were evaluated. The variables were compared between patients with or without hepatic steatosis in liver biopsies.

Results. Hepatic steatosis was confirmed histologically in 122 (55.2%) of the patients. It was significantly ($p < 0.05$) more prevalent in obese patients, those who had blood transfusion before 1993 and those with genotype 3a HCV infection. Patients with hepatic steatosis had significantly ($p < 0.05$) higher liver enzyme activity together with histologic activity index 7 or higher in liver biopsies. The logistic regression analysis confirmed body mass index, blood or plasma transfusion before 1993, genotype 3a HCV infection as risk factors for steatosis, in a case of HCV/HIV coinfection the rate of steatosis was smaller ($p = 0.035$).

Conclusion. Hepatic steatosis was found in more than a half of chronic hepatitis C patients. It was associated with some host factors like obesity or a possible route of infection through blood or plasma transfusion, and viral factors like genotype 3a HCV infection.

Keywords: Hepatitis C virus, genotype, hepatic steatosis, prevalence, risk factors.

Įvadas

Hepatito C viruso (HCV) infekcija yra aktuali sveikatos priežiūros problema. Apie 71 mln. pasaulio gyventojų yra užsikrėtę HCV [1]. Pastaruoju metu pasaulyje ir Lietuvoje vyraujantis užsikrėtimo kelias yra švirkščiamųjų narkotikų vartojimas [3]. Nesaugiai atliekamos medicininės procedūros taip pat didina HCV infekcijos riziką, tačiau apie 30 proc. atvejų HCV užsikrėtimo kelias lieka nenustatytas [3]. 50–85 proc. užsikrėtusių HCV asmenų infekcija tampa lėtine [2]. Sunkiausios lėtinio hepatito C išėitys yra kepenų cirozė, portinė hipertenzija, kepenų nepakankamumas, hepatoceliulinė karcinoma [3, 4]. Kepenų fibrozės progresavimas yra svarbiausias blogos prognozės žymuo. Kepenų randėjimas pažeidžia kepenų architektūrą, sutrikdo kepenų mikrocirkuliaciją ir hepatocitų funkciją [4]. Greitesnis fibrozės progresavimas ir padidėjusi cirozės išsivystymo rizika yra asmenims, piktnaudžiaujantiems alkoholiu, užsikrėtusiems HCV sulaukus vyresnio amžiaus, nutukusiems, esant HCV ir žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) koinfekcijai, ir tiems, kam atsinaujina HCV infekcija po kepenų transplantacijos [2]. Yra žinoma, kad sergantiesiems hepatitu C kepenų steatozė yra nepriklausomas fibrozės progresavimo veiksnys [5, 7]. Kepenų steatozė dažnai nustatoma (vidutiniškai 55 proc.) sergantiems lėtiniu hepatitu C (LHC) [11]. Kepenų steatozė gali pasireikšti ir steatohepatitu, kai kepenų bioplate, be padidėjusio lipidų kiekio hepatocituose, stebimi ir uždegiminiai fibroziniai pokyčiai [12]. Steatohepatitas yra susijęs su greitesniu kepenų fibrozės progresavimu ir blogesniu atsaku į antivirusinį gydymą [12]. Steatozė gali išsivystyti ir dėl su HCV nesusijusių priežasčių – nutukimo, piktnaudžiavimo alkoholiu, 2 tipo cukrinio diabeto, hiperlipidemijos. Steatozės paplitimas visuomenėje (neinfekuotų HCV grupėje) sparčiai didėja. Manoma, kad ateityje tai gali tapti pagrindine kepenų transplantacijos priežastimi išsivysčiusiose šalyse. 2016 metų tyrimų duomenimis, kepenų steatozės paplitimas visuomenėje yra 25,2 proc., o HCV užsikrėtusiųjų populiacijoje – 55 proc. [10]. Todėl svarbu nustatyti kepenų suriebėjimo priežastis ir rizikos veiksnius sergantiems LHC pacientams. Modifikuojant išaiškintus rizikos veiksnius, būtų galima lėtinti fibrozės progresavimą ir HCV infekcijos komplikacijų vystymąsi. Šio darbo tikslas nustatyti kepenų steatozės paplitimą ir rizikos veiksnius sergant lėtine HCV infekcija.

Tiriamieji ir metodai

Retrospektyviai buvo išanalizuoti 221 LHC sergančio paciento, kuriam 2015–2017 metais Vilniaus universiteto ligoninės *Santaros* klinikos (VUL SK) Infekcinių ligų centre buvo atlikta punkcinė kepenų biopsija, nusameninti duomenys. Tyrime įvertinti ligonių amžius,

lytis, HCV infekcijos nustatymo data, galimas užsikrėtimo būdas, piktnaudžiavimo alkoholiu anamnezė, lėtinės ligos, kūno masės indeksas (KMI); biocheminiai kraujo rodikliai: alanino aminotransferazės (ALT), aspartato aminotransferazės (AST), šarminės fosfatazės (ŠF) bei γ -glutamilttransferazės (GGT) aktyvumas, santykinis protrombino aktyvumas (SPA), tarptautinis normalizuotas santykis (TNS), aktyvintas dalinis tromboplastino laikas (ADTL), bendrojo bilirubino, gliukozės koncentracija; kepenų elastografijos (*Fibroscan*) rodikliai, kepenų ultragarsinio (UG) tyrimo rodikliai; virusologiniai tyrimai: kiekybinis HCV RNR įvertinimas bei HCV genotipas.

Bioptatų histologinis tyrimas atliktas VUL SK Valstybiniame patologijos centre (VPC). Histologinio aktyvumo indeksas (HAI) buvo vertinamas pagal Ishako [6], fibrozės laipsnis – pagal METAVIR klasifikaciją [8]. Pagal kepenų biopato histologinio tyrimo duomenis tiriamieji buvo suskirstyti į 2 grupes: tuos, kuriems nustatyta kepenų steatozė (≥ 5 proc. riebalinės infiltracijos hepatocituose), ir tuos, kuriems kepenų steatozė nedidžiaguota (< 5 proc. riebalinės infiltracijos hepatocituose).

HCV antikūnai nustatyti imunofermentiniu metodu. Kokybinis ir kiekybinis HCV RNR tyrimas nei HCV genotipas nustatytas polimerazės grandininės reakcijos metodu.

Kokybiniai kintamieji palyginti naudojant dažnių lenteles, o kiekybinių kintamųjų vidurkiai palyginti naudojant *T-Test* metodą. Steatozės rizikos veiksniai įvertinti taikant dvinarės logistinės regresijos metodą. Statistinis reikšmingumas nustatytas, jei p reikšmė buvo $< 0,05$. Statistinė duomenų analizė atlikta *SPSS 20* versijos programa.

Rezultatai

Kepenų steatozė buvo nustatyta 122 (55,2 proc.) iš visų tirtų asmenų. Vidutinis sergančiųjų LHC amžius buvo $42,4 \pm 12,6$ metai, jauniausiam – 21 metai, vyriausiajam – 75 metai. Dauguma tirtų asmenų buvo vyrai – 145 (65,6 proc.). Vidutinis pacientų KMI – $25,2 \pm 3,8$. 29 tiriamieji (13,1 proc.) buvo užsikrėtę ir ŽIV infekcija.

Dažniausi HCV infekcijos užsikrėtimo keliai buvo švirkščiamųjų narkotikų vartojimas – 61 (27,6 proc.), kraujo ar plazmos perpylimai, atlikti iki 1993 metų, – 28 (12,7 proc.), tatuiruotės (6,3 proc.). 27 pacientai (12,2 proc.) turėjo 2 rizikos veiksnius (švirkščiamųjų narkotikų vartojimas ir tatuiruotės). 4 iš 221 paciento dirbo slaugytojais. 49 asmenų (22,2 proc.) užsikrėtimo kelias liko nežinomas.

Tiriamiesiems dažniausiai nustatyta HAI balų suma buvo 5 ($n=52$; 24 proc.). 70 proc. tiriamųjų buvo nustatyta II laipsnio fibrozė ($n=155$). I, III ir IV fibrozės laipsniai nustatyti rečiau (atitinkamai 5 proc., 17 proc. ir 8 proc.).

Trys dažniausi HCV genotipai buvo šie: 1b (35,7 proc.), 1a (28,1 proc.) ir 3a (27,6 proc.), o 2a/2c nustatytas rečiau (8,6 proc.).

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir anamnezės duomenys

Kintamasis	Nustatyta steatozė (n=122; proc. nuo visų)	Nenustatyta steatozė (n=99; proc. nuo visų)	Steatozės paplitimas (proc.)	P reikšmė
Amžius (metų vidurkis)	43,5	41,2		0,171
Amžius >50 metų	42 (34,4)	23 (23,2)	65	0,076
Vyrai	78 (63,9)	67 (67,7)	54	0,56
Moterys	44 (36,1)	32 (32,3)	58	
Piktnaudžiaujantys alkoholiu	16 (21,9)	13 (23,6)	55	0,818
KMI (kg/m ²) (vidurkis)	26	24,3		0,002
Antsvoris	52 (53,1)	32 (40,5)	62	0,096
Nutukimas	18 (18,4)	4 (5,1)	82	0,008
ŽIV koinfekcija	7 (5,7)	22 (22,2)	24	<0,001
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	24 (19,7)	37 (37,4)	39	0,003
Kraujo ar plazmos perpylimas iki 1993 metų	21 (17,2)	7 (7,1)	75	0,024

2 lentelė. Laboratorinių tyrimų palyginimas tarp grupių

Kintamasis	Nustatyta steatozė (n=122, vidurkis)	Nenustatyta steatozė (n=99; vidurkis)	P reikšmė
ALT [U/I]	122,8	93,6	0,044
AST [U/I]	80,6	58,3	0,003
GGT [U/I]	113,7	115,2	0,976
ŠF [U/I]	83,1	101,7	0,458
TNS	1,07	1,06	0,736
Bendrasis bilirubinas (μmol/l)	13,9	12,2	0,057
Gliukozė (mmol/l)	5,4	5,2	0,319
Trombocitų kiekis (x10 ⁹ /l)	197,3	203,9	0,423
ADTL (s)	28,9	29,7	0,028
Viremija (IU/m)	6 986 873	7 998 332	0,471

3 lentelė. Specifinių tyrimų rezultatų palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Kintamasis	Nustatyta steatozė (n=122; proc. dalis nuo visų)	Nenustatyta steatozė (n=99; proc. dalis visų)	P reikšmė
Fibroscan [kPa] (vidurkis)	8,5	7,6	0,159
Steatozė atlikus UG tyrimą	43 (35,8)	10 (9,7)	<0,001
HAI (vidurkis)	5,43	4,7	<0,001
HAI >6	32 (26,2)	8 (8,1)	0,038
Fibrozės laipsnio vidurkis	2,3	2,2	0,95
Fibrozė pagal METAVIR >2	37 (30,3)	18 (18,2)	<0,001

Tiriamųjų kepenų bioplate steatozės paplitimas buvo įvertintas pagal literatūroje aprašytą metodiką [9] kaip I laipsnio (>5 proc., bet <33 proc. riebalinės infiltracijos) – 76,1 proc., II laipsnio (>33 proc., bet <66 proc.) – 23,1 proc., III laipsnio (>66 proc.) – 0,9 proc. tiriamųjų.

1 lentelėje pateikti tiriamųjų demografiniai ir anamnezės duomenys. Nutukusiems (KMI >30) ir turėjusiems kraujo ar plazmos perpylimą iki 1993 metų tiriamiesiems statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatyta kepenų steatozė (p<0,05). Užsikrėtusiems ŽIV ir švirkščiamųjų narkotikų vartotojams steatozė nustatyta reikšmingai rečiau (p<0,05, 1 lentelė).

Laboratorinių tyrimų palyginimas tarp grupių pavaizduotas 2 lentelėje. Steatozės grupėje nustatyti reikšmingai didesni ALT (p=0,044), AST (p=0,003) ir ADTL (p=0,028) aktyvumo rodikliai.

Instrumentinių, vaizdinimo ir histologinių tyrimų rezultatų palyginimas tarp grupių pavaizduotas 3 lentelėje.

HAI balų sumų vidurkiai tarp tiriamųjų grupių statistiškai reikšmingai skyrėsi (p<0,001). Pacientams, kuriems histologiniais tyrimais nustatyta ryški fibrozė (>2 pagal METAVIR), statistiškai reikšmingai dažniau nustatyta kepenų steatozė, tačiau kepenų fibrozės laipsnių vidurkiai tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (3 lentelė).

Įvertinus kepenų steatozės paplitimą kepenų bioplatuose esant skirtingų genotipų HCV infekcijai, nustatyta, kad užsikrėtus 3a genotipo HCV infekcija kepenų steatozė aptikta reikšmingai dažniau. 1a HCV genotipo infekcija buvo dažnesnė ligoniams, kuriems kepenų steatozė nebuvo nustatyta (4 lentelė).

Įtraukus visus kintamuosius, kurie statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tiriamųjų grupių (p<0,05), į logistinės regresijos analizę, gauti rezultatai pavaizduoti 5 lentelėje. Kepenų steatozės riziką didino didesnis KMI (ŠS=1,2 PI (1,0–1,3), p=0,014), kraujo ar plazmos perpylimas iki 1993

4 lentelė. Kepenų steatozės paplitimas tarp viruso genotipų

Kintamasis	Nustatyta steatozė (n=122; proc. dalis nuo visų)	Nenustatyta steatozė (n=99; proc. dalis nuo visų)	Steatozės paplitimas (proc.)	P reikšmė
Genotipas 1a	22 (18)	40 (40,4)	35	<0,001
Genotipas 1b	43 (35,2)	36 (36,4)	54	0,487
Genotipas 2a/2c	8 (6,6)	11 (11,1)	42	0,169
Genotipas 3a	49 (40,2)	12 (12,1)	80	<0,001

5 lentelė. Kintamųjų logistinės regresijos analizės rezultatai

Kintamasis	Šansų santykis	95 proc. pasikliautinis intervalas	P reikšmė
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	0,5	(0,2–1,2)	0,103
KMI (kg/m ²)	1,2	(1,0–1,3)	0,014
Kraujo ar plazmos perpylimas iki 1993 metų	6,3	(1,2–27,5)	0,013
HCV / ŽIV koinfekcija	0,3	(0,1–0,9)	0,035
ADTL (s)	0,8	(0,7–0,9)	0,009
HAI >6	3,3	(1–10,7)	0,052
Steatozė UG tyrimo metu	4,2	(1,5–11,2)	0,005
3a HCV genotipo infekcija	4,9	(1,9–12,7)	0,001

metų (ŠS=6,3 PI (1,2–27,5), p=0,013), įtarta steatozė UG metu (ŠS=4,2 PI (1,5–11,2), p=0,005), 3a HCV genotipo infekcija (ŠS=4,9 PI (1,9–12,7), p=0,001). Mažesnė santykinė tikimybė susirgti kepenų steatoze buvo pacientams, užsikrėtusiems ŽIV (ŠS=0,3 PI (0,1–0,9), p=0,035) ir turintiems didesnę ADTL rodiklį (ŠS=0,8 PI (0,7–0,9), p=0,009).

Aptarimas

Nustatėme, kad steatozės paplitimas tarp sergančiųjų LHC yra 55,2 proc. Mūsų rezultatai panašūs į literatūroje aprašomą kepenų steatozės paplitimą Vakarų Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) [7, 11], nors, 2007 metais Lietuvoje atlikto tyrimo duomenimis, kepenų steatozė nustatyta kiek rečiau – 47,3 proc. [16].

Nustatėme, kad jauniems žmonėms (amžiaus vidurkis – 37 metai) dažniausi virusinio hepatito užsikrėtimo būdai buvo švirkščiamųjų narkotikų vartojimas (27,6 proc.) ir tatuiruotės (18,6 proc.). Palyginimui JAV pagrindinis jaunų žmonių užsikrėtimo HCV infekcija būdas – švirkščiamųjų narkotikų vartojimas (sudaro 60 proc. atvejų) [23]. Todėl labai svarbus yra švietimas apie švirkščiamųjų narkotikų vartojimo tiesioginę ir netiesioginę žalą. Tatuiruočių salonų saugumo priemonių užtikrinimas yra labai svarbi prevencinė priemonė [22].

Iš vyresnių tiriamųjų (9 metais vyresni nei vidutinis tiriamųjų amžius) steatozė dažniau buvo nustatyta tiems, kuriems iki 1993 metų buvo perpiltas kraujas ar plazma (tai galėjo būti užsikrėtimo HCV būdas). Jiems dažniau nustatyta 1b HCV genotipo infekcija (75 proc. atvejų). Nors atskirai vyresnis amžius ir 1b HCV genotipo infekcija nebuvo kepenų steatozės rizikos veiksniai, manome,

kad jų derinys bei ilgesnis laikas po užsikrėtimo (po kraujo ar plazmos transfuzijos) galėtų turėti įtakos steatozės išsivystymui.

Mūsų tyrimas patvirtino jau žinomą steatozės ir KMI ryšį [21]. Todėl kūno masės mažinimas yra svarbi kepenų steatozės prevencijos priemonė.

3a HCV genotipo infekcija mūsų tyrime buvo nepriklausomas kepenų steatozės rizikos veiksnys. Manoma, kad 3a HCV genotipo infekcija sukelia metabolinius kepenų pokyčius, tačiau detalus steatozės išsivystymo mechanizmas nėra žinomas [19, 20].

Įdomu, kad HCV / ŽIV užsikrėtusiems pacientams kepenų steatozės paplitimas mūsų tyrime buvo mažesnis, palyginti su HCV monoinfekcija. Literatūros duomenys apie kepenų steatozės paplitimą HCV / ŽIV koinfekcijos atveju yra prieštaringi. Vienų autorių duomenimis, sergant šia koinfekcija kepenų steatozės paplitimas nesiskiria nuo tik HCV užsikrėtusiųjų [14, 18]. Kiti autoriai nustato mažesnę steatozės paplitimą HCV / ŽIV koinfektuotiems asmenims [13, 15, 17]. Visi ŽIV užsikrėtę pacientai mūsų tyrime buvo gydomi antiretrovirusiniais vaistais. Galbūt tai galėjo nulėmti mažesnę kepenų steatozės paplitimą šioje grupėje.

Apibendrinimas

Daugiau nei pusei mūsų tirtų ligonių, sergančių LHC, nustatyta kepenų steatozė. Kepenų steatozė buvo susijusi su sergančiojo rizikos veiksniais, tokiais kaip nutukimas ar galimas užsikrėtimas perpylus kraują ar plazmą iki 1993 metų, ir nuo viruso priklausanciais veiksniais, pavyzdžiui, 3a HCV genotipo infekcija.

Straipsnis recenzuotas

LITERATŪRA

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69(2):461-511.
2. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM. Hepatitis C. The Lancet. 2015;385(9973):1124-35.

3. Zaltron S, Spinetti A, Biasi L, et al. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance. BMC Infect Dis. 2012;12(Suppl 2):S2.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje