

Патлусов Е.П., Чернов В.С., Патлусова В.В.

Эффективность стандартной противовирусной интерферонотерапии хронического гепатита С при наличии стеатоза печени

ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», Екатеринбург

Patlusov E.P., Chernov V. S., Patlusova V. V.

The effectiveness of standard antiviral interferon therapy of chronic hepatitis C in the presence of liver steatosis

Резюме

Цель: Оценить эффективность противовирусной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином у больных хроническим гепатитом С с отягощённым фоном в виде неалкогольной жировой болезни печени. Основные положения. В основу данного исследования был принят анализ когортного, проспективного, рандомизированного обследования 168 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Все пациенты находились на обследовании и лечении в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ России в период с 2014 по 2017 год. На основании накопленной информации можно констатировать, о клинической настороженности в отношении сопутствующего стеатоза печени при ХГС с высокой биохимической активностью; неалкогольная жировая болезнь печени отягощает течение ХГС и достоверно снижает эффективность противовирусного лечения. Заключение. Существует ряд фоновых заболеваний, значительно утяжеляющих естественное течение HCV-инфекции. Особое значение имеют неалкогольная жировая болезнь печени.

Ключевые слова: хронический гепатит С, стеатоз печени, противовирусная терапия, фиброз печени

Summary

Aim: to evaluate the effectiveness of antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C with a burdened background in the form of non-alcoholic fatty liver disease. Fundamentals. The study was based on the analysis of cohort, prospective, randomized examination of 168 patients with chronic hepatitis C (HCV). All patients were examined and treated in the infectious Department of 5 EKG of VNG of Russia in the period from 2014 to 2017. Based on the accumulated information, it can be stated that clinical alertness with regard to concomitant liver steatosis in HCV with high biochemical activity; nonalcoholic fatty liver disease aggravates the course of HCV and significantly reduces the effectiveness of antiviral treatment. Conclusion. There are a number of background diseases that significantly aggravate the natural course of HCV infection. Of particular importance are non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: chronic hepatitis C, liver steatosis, antiviral therapy, liver fibrosis

Введение

По данным различных исследований, распространенность хронического гепатита С (ХГС) в мире составляет от 1 до 4,5% в зависимости от региона. Количество инфицированных ВГС в мире составляет около 160 млн. человек [2, 10, 15, 16].

По официальным данным Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, в Российской Федерации около 5 млн. жителей инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), а количество больных ХГС приближается к 2 млн. человек (около 65%) – это люди трудоспособного возраста от 30 до 55 лет. При этом наблюдается ежегодный прирост количества новых случаев

инфицирования. Так, заболеваемость ХГС с 1999 г. по 2010 г. увеличилась в 3 раза, достигнув уровня 40,2 на 100 тыс. населения [1,8].

Одним из факторов в прогрессировании ХГС является связь заболевания с метаболическими нарушениями. Установлена самостоятельная роль ВГС в развитии стеатоза печени, формировании инсулинорезистентности, что в совокупности влияет на скорость прогрессирования фиброза и тяжесть поражения печени. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП) у больных ХГС составляет более 50%, что в 2,5 раза выше, чем при ее отсутствии [4, 9, 11, 13,14].

Таблица 1. Гендерная характеристика больных ХГС (n=168)

Показатель	Мужчины (n=108)	Женщины(n=60)	p
Возраст (лет)	36,7±9,66	40,5±9,3	p=0,042*
ИМТ(кг/м ²)	28,6±4,65	26,4±4,1	p=0,027*
Срок инфицирования (лет)	5,2±4,1	5,2±3,5	p=0,183

Примечание: признаки представлены средней ± стандартное отклонение. *p<0,05- достоверность различий, n - число больных.

Таблица 2. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у мужчин и женщин больных ХГС(n=168)

Показатель	Мужчины(n=108)	Женщины(n=60)	p
Билирубин (мкмоль/л)	18,4±1,9	14,3±1,1	0,727
АЛТ(Е/л)	100,4±6,3	76,3±8,2	0,001*
ГГТП (Е/л)	84,1±5,9	49,5±5,5	0,001*
Холестерия (ммоль/л)	5,1±0,3	4,2±0,2	0,001*
Глюкоза (ммоль/л)	5,6±0,4	5,2±0,3	0,231
Сыв. железо (мкмоль/л)	25,8±0,8	17,0±0,9	0,049*

Примечание: n - число больных, количественные признаки представлены средней ± стандартное отклонение; *p<0,05 – значимость различий между показателями.

Схемы терапии ХГС с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), позволяют добиться авиремии практически у всех пациентов, даже на стадии цирроза печени (ЦП). Однако, в силу высокой цены, эти препараты в ближайшее время будут иметь ограниченную доступность для больных, и в нашей стране схемы с использованием пегилированных интерферонов и рибавирин останутся долгое время актуальными. В связи с этим все большее внимание уделяется предикторам прогрессирования фиброза печени и особенно сопутствующим заболеваниям желудочно-кишечного тракта [5,6,12,13,14].

Материалы и методы

Работа проводилась в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург, в основу положен анализ проспективного, когортного, рандомизированного контролируемого обследования 168 больных ХГС.

Критерии включения являлись: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на проведение пункционной биопсии печени (ПБП) и лечение, отсутствие ПВТ в анамнезе. Критерии исключения: алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, микст гепатиты и ко-инфекция, отказ от проведения исследования и лечения.

Диагноз ХГС всем больным установлен на основании жалоб, комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование РНК вируса гепатита С. Проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброзластометрию (ФЭМ), гастроскопию, а также ПБП.

Обследование и лечение больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени.

Результаты и обсуждение

Анализируя клинико-лабораторные показатели больных ХГС (n=168) установлено, что мужчин было достоверно больше – 64,3%, против 35,7% у женщин (p<0,001) соответственно. Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин (28,6±0,4 кг/м²) превышал данный показатель у женщин (26,4±0,5 кг/м², p=0,024), тогда как женщины были достоверно старше (40,5±1,2 против 36,7±0,9, p=0,042). Гендерных различий по срокам заболевания не установлено (Таблица 1).

Существенных различий по результатам общего анализа крови не выявлено, за исключением уровня лейкоцитов, который был достоверно выше у мужчин (p=0,05), чем у женщин, оставаясь в пределах нормы.

Средне-статистические значения активности АЛТ были значимо более высокие у мужчин, чем у женщин (p=0,001). Кроме этого, активность ГГТП у мужчин (84,1±5,9 Е/л) практически в два раза превышала данные у женщин (49,5±5,5 Е/л, p=0,001). Зарегистрированы достоверно более высокие значения сывороточного железа (p=0,049) и холестерина (p=0,001) у лиц мужского пола (Таблица 2) Высокие показатели активности ГГТП и АЛТ связаны с употреблением алкоголя не менее 300 граммов в неделю у 19,4% лиц сильного пола.

Уровень вирусной нагрузки у мужчин и женщин был одинаков (p=0,150). У мужчин преобладал 1 генотип вируса в 48,1% случаев против 35,0% у женщин (p<0,05). Значительно чаще регистрировался 3 генотип у женщин – 48,3% против 39,8% у мужчин, (p<0,05). Различий по наличию 2 генотипа не выявлено.

Лечение ХГС с применением безинтерфероновых схем является высокоэффективной при практически любой стадии фиброза печени, однако доступность для пациентов затруднена по экономическим причинам [6].

Поэтому, все пациенты получали стандартную комбинированную ПВТ – пегилированный интерферон альфа-2а 180 мкг в неделю (ПИФН) и рибавирин (Р) от 800 до 1400 мг в сутки. При 1 генотипе длительность лечения составила 48 недель, при 2 и 3 генотипе – 24 недели. Через 6 месяцев после лечения у больных оценивали устойчивый вирусологический ответ (УВО), побочные эффекты не оказали влияния на длительность терапии, больные ХГС все завершили ПВТ, за исключением снижения суточной дозы рибавирина.

Лечение было эффективным у 2/3 больных – 66,6% и, соответственно, не достигли УВО – 33,4%. В группе ответивших на ПВТ преобладали больные с «не 1» генотипом HCV-инфекции (68,7%, против 31,3% с 1 генотипом, $p=0,006$). Удельный вес больных с УВО при «не 1» генотипе составил 81,9%, что значительно больше количества ответивших при 1 генотипе – 47,3% ($p<0,001$).

При анализе эффективности ПВТ в зависимости от генотипа и стадии фиброза печени (ФП), выявлено, что при минимальном ФП (F0-1) УВО достоверно не различался – 59,4% при 1 генотипе и 86,8% при «не 1» генотипе соответственно ($p=0,223$), но с увеличением стадии фиброза УВО регистрировался значимо меньше при 1 генотипе (Таблица 3). Следовательно, при минимальном ФП эффективность ПВТ не взаимосвязана с генотипом вируса, а при ФП $\geq F2-F4$ УВО значимо больше при «не 1» генотипе. Результаты лечения совпадают с данными трудов зарубежных и отечественных авторов (Майер К.П., 2004, Знойко О.О 2016) [3,4].

У всех (100%) больных ХГС были выявлены сопутствующие заболевания, в структуре которых преобладали болезни ЖКТ – 85,7%. Из них отдельно выделена группа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НЖБП) – 55,4%. Степень стеатоза печени прогрессировала пропорционально стадии ФП у больных ХГС – установлена прямая умеренная корреляционная связь стеатоза с фиброзом ($\rho=0,501$, $p<0,001$). У большинства больных ХГС на стадии ЦП (85%) был зарегистрирован

отягощенный коморбидный фон в виде стеатоза печени (Таблица 4).

В дальнейшем решено проанализировать влияние фонового заболевания: НЖБП на естественное течение HCV-инфекции.

Для более глубокого анализа решено сравнить группы больных ХГС с НЖБП и без данного заболевания. Показать как данное заболевание влияет на фиброз печени и на достижение вирусологического ответа.

По результатам стратификации по полу и сопутствующей патологии, установлено, что удельный вес больных с УВО был достоверно выше при отсутствии стеатоза как у мужчин (84,6% против 53,6% с НЖБП, $p=0,001$), так и у женщин (86,1% против 45,8% с НЖБП, $p<0,001$). Соответственно показатели ИГА и средние значения ФП были достоверно выше у больных ХГС с НЖБП как у мужчин, так и у женщин (Таблица 5).

Эффективность стандартного противовирусного лечения была существенно выше у больных ХГС с отсутствием неблагоприятного коморбидного фона в виде НЖБП и составила 85,3% против 51,6% с наличием стеатоза печени (Таблица 6). При анализе эффективности ПВТ в зависимости от генотипа вируса выявлено, что достоверно выше УВО был зарегистрирован при «не 1» генотипе с отсутствием жировой дистрофии – 93,2% против 69,6% с наличием стеатоза ($p<0,01$). Аналогичные данные получены и при 1 генотипе: 67,7% против 31% соответственно. Результаты эффективности ПВТ согласуются с исследованиями отечественных гепатологов (Ткаченко Л.А 2017) [7].

Заключение

В исследовании эффективность ПВТ (ПИФН+Р) достоверно зависела от давности заболевания, генотипа вируса HCV- инфекции, стадии фиброза печени, наличия НЖБП.

Стадия фиброза печени у больных ХГС, отягощенных НЖБП, более «продвинутая», чем в группе с отсут-

Таблица 3. Вирусологический ответ в зависимости от генотипа и стадии фиброза печени абс. (%)

Фиброз	«не 1» генотип (n=94)			1 генотип (n=74)			P (I и III) <0,001*
	Ответ n=77(81,9%) I	p (I и II) <0,001*	Не ответ n=17(18,1%) II	Ответ n=35(47,35) III	p (III и IV) 0,725	Не ответ n=39(52,7%) IV	
F0-1, n=85	46(86,8%)	<0,001*	7(13,2%)	19(59,4%)	0,725	13(40,6%)	0,223
F2, n=43	23(92%)	<0,001*	2(8%)	9(50%)	1,0	9(50%)	<0,001*
F3-4, n=40	8(50%)	1,0	8(50%)	7(29,2%)	0,064	17(70,8%)	0,005*

Примечание: n – число больных; использован критерий хи-квадрат Пирсона

Таблица 4. Степень стеатоза печени в зависимости от стадии фиброза у больных ХГС (%)

Степень стеатоза	F0-1 (n=85)	P (F2 - F0-1)	F2 (n=43)	P (F2 и F3)	F3 (n=20)	P (F3 и F4)	F4 (n=20)
1 степень	35,3%	>0,05	41,9%	>0,05	35%	>0,05	25%
2 степень	5,9%	<0,05*	14%	<0,05*	30%	<0,05	25%
3 степень	0	<0,05*	4,7%	<0,05*	20%	<0,05*	35%

Примечание: n - число больных; использован критерий хи-квадрат Пирсона

Таблица 5. Характеристика больных ХГС с отсутствием и наличием стеатоза печени по гендерному признаку (n=168)

Показатели	Стеатоз (-) n=75			p ²	Стеатоз (+) n=93			p ⁴
	Муж. n=39 I	p ¹	Жен. n=36 II		Муж. n=69 III	p ³	Жен. n=24 IV	
АЛТ(Е/л)	96,3±12,0	0,163	72,9±9,7	0,469	102,7±7,4	0,552	81,3±14,8	0,137
Холест.(ммоль/л)	4,8±0,2	0,036*	4,3±0,1	0,113	5,1±0,2	0,005*	4,1±0,2	0,904
ГГТП (Е/л)	72,7±8,8	0,002*	45,4±5,1	0,111	90,5±7,7	0,012*	55,5±11,4	0,439
Фиброз (METAVIR)	1,4±0,2	0,554	1,4±0,1	0,001*	2,1±0,1	0,509	2,2±0,2	0,003*
ИГА (Knodel)	6,5±0,6	0,970	6,4±0,4	0,042*	8,2±0,4	0,223	7,0±0,7	0,328

Примечание: n - число больных.; использован t-критерий парных выборок.
 *p¹<0,05 – достоверность различий между показателями I и II группы;
 *p²<0,05 – достоверность различий между показателями I и III группы;
 *p³<0,05 – достоверность различий между показателями III и IV группы;
 *p⁴<0,05 – достоверность различий между показателями II и IV группы;

Таблица 6. Вирусологический ответ у больных ХГС в зависимости от генотипа, стадии фиброза и стеатоза печени, %

Стеатоз(-) /стеатоз(+)	Ответ			Не ответ		
	Стеатоз(-)	p	Стеатоз(+)	Стеатоз(-)	p	Стеатоз(+)
I генотип n=31/43	67,7%	<0,01*	31,0%	32,3%	<0,01*	69%
«не I» генотип n=44/50	93,2%	<0,01*	69,6%	6,8%	<0,01*	31,4%
Всего n=75/93	85,3%	<0,001*	51,6%	14,7%	<0,001*	48,4%

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона; *p<0,01 – достоверность различий признака с отсутствием и наличием стеатоза печени

ствием (p=0,009). Степень воспаления в ткани (ИГА) существенно выше при наличии стеатоза печени, чем при его отсутствии (p=0,007).

Эффективность противовирусного лечения (ПИФН+Р) при отсутствии неблагоприятного преморбидного фона в виде стеатоза печени достоверно и значительно выше, чем при его наличии (p=0,003). Следует сказать, что при «не I» генотипе и минимальном ФП (F0-1) у больных ХГС с отсутствием НЖБП стандартная ПВТ высокоэффективна и практически сопоставима с препаратами прямого противовирусного действия (ПППД).

При обследовании больных ХГС с целью назначения ПВТ необходимо учитывать фоновые и сопутствующие заболевания. У лиц с выявленными сопутствующи-

ми заболеваниями, в эруПППД, отдавать предпочтение безинтерфероновым схемам лечения.■

Патлугов Е.П., полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России», ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета. Чернов В.С. подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России». Патлугова В.В. к.м.н. старший лейтенант медицинской службы, начальник группы страховой медицины ФКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России», Екатеринбург. Автор ответственный за переписку – Чернов Вячеслав Сергеевич, рабочий телефон 8 (343)231-93-28, сотовый – 8 (919) 3976438; почта – medic.tgma@mail.ru;

Литература:

1. Бивол, С. Гепатит С в России: эпидемия бездействия. – Издание в рамках проекта «Доступность лечения гепатита С в России: оценка ситуации и выработка рекомендаций для дальнейших действий», финансируемого Фондами «Открытое общество» / С. Бивол, А. Саранг. – <http://www.domjour.ru/sites/default/files/Gepatit-otchet-FAR-2013.pdf>.
2. Жданов К.В. И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев, В.Г. Морозов, К.В. Козлов. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований. Журнал инфектологии, 2017, №4, Т9: С.59-68. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68.
3. Знойко О.О., Климова Е.А. [и др.]. Оценка эффективности и безопасности применения цефепимона у пациентов с хроническим гепатитом С в рамках пострегистрационного исследования IV фазы // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 4. – С. 112–118.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство. – Пер. с нем. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 271–272 с.
5. Понежева Ж.Б. Семенова И.В. Безинтерфероновая

- терапия хронического гепатита С. Лечащий врач. 2017. №2: С.24–29.
6. Рудаков А.В., Гусев Д.А., Шестакова И.В. [и др.]. / Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С (1 генотип) при фиброзе печени различной степени тяжести. //Журнал Инфектологии – 2017. – Т. 9, №4. – С. 93–101. DOI:10.22625/2072-6732-2017-9-493-101.
 7. Ткаченко Л.А. Клинико–патогенетическая роль нарушений углеводного и липидного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами: прогнозирование и оптимизация терапии.: автореф. дис.... докт. мед. наук: 14.01.09 / Ткаченко Лариса Ивановна // Москва, 2017. 48 с.
 8. Чуланов В.П., Исаков., Жданов К.В., Бакулин И.Г., Бурневич Э.З., Латарса-Смуга Д. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического гепатита С. Инфекционные болезни. 2018; 16(1): 5–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.
 9. Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis / L. Castera // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006. N52. P. 125–34.
 10. Hanafiah M.K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57(4) – P. 1333–1342.
 11. Khan M., Jahan S., Khalig S [et al.]. Interaction of the hepatitis C virus (HCV) core with cellular genes in the development of HCV-induced steatosis // *Arch Virol.* 2010. N155(11). P.1735 – 53.
 12. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2:135 – 44.
 13. Perlemuter, A.G., Sabile, P. Letteron [et al.] /Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low-density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *FASEB J.* 2002. N 16. P.185 – 194.
 14. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *J Pediatrics* 2013; 162(3): 496 – 500.
 15. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol. 63. – P. 199–236.
 16. WHO. Global hepatitis report, 2017; 27 июля 2017 год.