

Шарапова Л.П.¹, Медведева И.В.², Чесноков Е.В.¹, Соколов С.А.¹, Игошина О.В.¹, Селезнев Д.О.¹, Воробьев И.А.³

Влияние хронической описторхозной инвазии на достижение устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С на фоне стандартной противовирусной терапии

1 - Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; 2 - ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Тюмень; 3 - Лаборатория клинической и профилактической гастроэнтерологии Тюменского отделения Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, г. Тюмень

Sharapova L.P., Medvedeva I.V., Chesnokov E.V., Sokolov S.A., Igoshina O.V., Seleznev D.O., Vorobyev I.A.

Influence of chronic opisthorchiasis on sustained virologic response in patients with chronic hepatitis C during standard antiviral treatment

Резюме

С целью изучения влияния хронической описторхозной инвазии на характер вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С было обследовано 30 наивных пациентов с хроническим гепатитом С в сочетании с описторхозом и 30 больных хроническим гепатитом С без описторхоза. Все больные получали противовирусную терапию интерфероном- α или пегинтерфероном- α и рибавирином в течение 24 недель. Вирусная нагрузка оценивалась на 4, 12, 24 неделях лечения, а также через 24 недели после завершения терапии. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния хронического описторхоза на достижение быстрого и устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С в течение 24 недель противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, описторхоз, противовирусная терапия гепатита С, устойчивый вирусологический ответ

Summary

In order to assess the impact of chronic opisthorchiasis on virologic response in patients with chronic hepatitis C were examined 30 naive patients with chronic hepatitis C in combination with opisthorchiasis and 30 patients with chronic hepatitis C without opisthorchiasis. All patients received antiviral therapy with IFN- α or PegIFN- α and ribavirin during 24 weeks. Viral load was assessed on 4, 12, 24 weeks of treatment and at 24 weeks after treatment. In result, there is no negative influence of chronic opisthorchiasis on RVR and SVR in patients with chronic hepatitis C during 24 weeks of antiviral treatment.

Key words: chronic hepatitis C, opisthorchiasis, antiviral therapy HCV, sustained virologic response.

Введение

Сегодня вирусом гепатита С в мире инфицировано более 200 млн. человек, что составляет около 3% населения Земли и 350 млн. человек подвержены риску заражения печеночными трематодами в 13 странах мира [1-3]. В России и Азии расположен почти весь мировой ареал описторхоза [2,3]. В РФ уровень заболеваемости описторхозом особенно высок на территории Западной Сибири (273-570/100.000 населения), тогда как в среднем по стране этот показатель составляет 27,3 человек на 100.000 населения [4,5]. Известна роль описторхоза, так

же как и хронического гепатита С (ХГС), в формировании цирроза и рака печени [6,7]. С учетом того, что ХГС и хронический описторхоз (ХО) могут не зависимо друг от друга приводить к тяжелому поражению печени, актуальной становится проблема изучения данной вирусно-паразитарной ассоциации. В литературе имеется небольшое количество работ посвященных этому вопросу и сведения, полученные авторами, противоречивы. В одних исследованиях показано негативное влияние хронической описторхозной инвазии на клинико-лабораторные и гистологические показатели больных ХГС [8-11], в

Таблица 1. Стратификация пациентов опытной и контрольной групп по предикторам вирусологического ответа

Предикторы вирусологического ответа	ХГС+ХО (количество пациентов)	ХГС (количество пациентов)
Наивные/ранее леченные	30/0	30/0
Пол (М/Ж)	22/8	22/8
Возраст [†]	36,1±1,7	32,6±1,4
ИМТ	24,4±0,8	24,5±0,6
Генотип 1	15	15
Генотип не 1	15	15
Низкая вирусная нагрузка (< 400.000 МЕ/мл)	17	18
Высокая вирусная нагрузка (> 400.000 МЕ/мл)	13	12
Фиброз печени (F<2 по Metavir)	30	30
сИФН-α+Рибавирин	21	20
ПегИФН-α+Рибавирин	9	10
Генотипирование IL28B (для генотипа 1 HCV)	8 (53,3%)	12 (80%)
Полиморфизм СС IL28B [†]	3 (37,5%)	1 (8,3%)
Полиморфизм неСС IL28B [†]	5 (62,5%)	11 (91,7%)
Продолжительность терапии	24 недели	24 недели

*P** > 0,05.

других исследованиях такое влияние не выявлено [12]. Не изученной остается проблема лечения данной микстинфекции. К настоящему времени проведено только одно исследование, посвященное противовирусной терапии пациентов с ХГС в сочетании с ХО [13]. Однако, полученные сведения недостаточны для определения лечебной тактики таких больных, так как в данной работе имеется ряд существенных недостатков: небольшое количество пациентов в исследовании (12 человек), сочетание двух вирусов гепатита (С+В) у больных описторхозом, монотерапия интерфероном-α (ИФН-α) без рибавирина, не проводилась стратификация пациентов по известным предикторам вирусологического ответа, отсутствуют данные о достижении устойчивого вирусологического ответа и все пациенты перед началом противовирусной терапии были дегельминтизированы.

Таким образом, открытым остается вопрос: влияет ли описторхозная инвазия на характер вирусологического ответа у больных ХГС при проведении противовирусной терапии ИФН-α/ПегИФН-α в сочетании с рибавирином, и необходимо ли выполнять дегельминтизацию описторхоза перед началом противовирусной терапии (ПВТ) таким пациентам для улучшения результатов лечения гепатита С?

Цель исследования: изучить влияние хронической описторхозной инвазии на характер вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С при проведении стандартной противовирусной терапии в течение 24 недель.

Материалы и методы

Всего было обследовано 60 человек, из которых 30 больных ХГС в сочетании с хроническим описторхозом

(опытная группа) и 30 пациентов с ХГС без описторхоза (контрольная группа). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, генотипам HCV и другим предикторам вирусологического ответа, для того, чтобы исключить влияние этих факторов на результат противовирусной терапии (таблица №1). Диагноз ХГС выставлялся на основании обнаружения РНК HCV в сыворотке крови пациентов по меньшей мере в течение 6 месяцев, диагноз описторхоза на основании обнаружения яиц *Opistorchis felineus* в кале или желчи. В исследование не включались пациенты с гепатитом другой этиологии, ВИЧ-инфекцией, циррозом печени, острой фазой описторхозной инвазии, тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями, а также заболеваниями внутренних органов в стадии обострения. Средняя продолжительность хронического гепатита С по данным анамнеза составила около 3,5 лет в обеих группах. Средняя длительность описторхозной инвазии в опытной группе составила около 3 лет. Все больные ранее не получали лечение противовирусными препаратами. Всем пациентам в исследовании проводилась противовирусная терапия ИФН-α или ПегИФН-α в сочетании с рибавирином в течение 24 недель. Оценивали клинико-лабораторные показатели и динамику вирусной нагрузки до лечения, на 4, 12, 24 неделях противовирусной терапии и через 24 недели после завершения ПВТ. Уровень РНК HCV в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «ДНК-технология» (Россия) с порогом чувствительности качественного метода в 300 коп/мл (100 МЕ/мл). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы BioStat 5.8.4. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовался непарный *t* критерий Стьюдента

Таблица 2. Характер вирусологического ответа у больных ХГС в сочетании с описторхозом и больных ХГС без описторхоза на фоне лечения ИФН- α /ПегИФН- α и рибавирином

Группы больных	Вирусологический ответ*, %								
	БВО	чРВО	пРВО	МВО	ОВО	ВП	ОВО+ВП	Рецидив	УВО
ХГС+ХО (n=30)	50	0	28,6 [†]	7,1	10	3,5	13,5 [†]	26,5	60
ХГС (n=30)	50	0	40 [†]	3,5	6,7	13,3	20 [†]	20	60

*БВО - быстрый вирусологический ответ; чРВО/пРВО - частичный/полный ранний вирусологический ответ; МВО - медленный вирусологический ответ; НО - нулевой ответ; ВП - вирусологический прорыв. ХО - хронический описторхоз. P# > 0,05.

при наличии нормальности распределения признака, где n - объем выборки, M - средняя величина вариационного ряда, s - стандартное отклонение, m - стандартная ошибка среднего значения. Результаты выражали как M \pm m. В случае, если распределение не было нормальным, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия при уровне доверительной вероятности свыше 95% (ошибка P < 0,05).

Результаты и обсуждение

Частота и характер клинических симптомов заболевания, регистрируемых до начала противовирусной терапии у больных с ХГС в сочетании с описторхозом достоверно не отличались от жалоб пациентов с ХГС без сопутствующего описторхоза. Нами также не выявлены достоверные различия в показателях печеночных аминотрансфераз и других лабораторных параметрах у пациентов опытной и контрольной групп. Полученные данные согласуются с рядом предшествующих исследований, в которых было показано, что не всегда наличие описторхозной инвазии негативно влияет на клинические и/или лабораторные показатели больных ХГС [12,14,15,16].

Влияние хронического описторхоза на характер вирусологического ответа у больных ХГС на фоне противовирусной терапии можно оценить из представ-

ленных в таблице №2 данных. Номенклатура вирусологического ответа, использованная в таблице, является общепринятой для зарубежной и отечественной практики [17]. Полученные результаты свидетельствуют, что половина пациентов достигла быстрого вирусологического ответа и 60% пациентов устойчивого вирусологического ответа в обеих исследуемых группах. Отсутствовала статистически достоверная разница в достижении полного раннего вирусологического ответа, частоте регистрации вирусологического прорыва, нулевого ответа и рецидивов в опытной и контрольной группах пациентов. Таким образом, нами не выявлено негативное влияние сопутствующей описторхозной инвазии на характер вирусологического ответа во время проведения 24 недельного курса противовирусной терапии ИФН- α /ПегИФН- α и рибавирином у больных ХГС. В опытной группе пациентов, у которых регистрировался БВО, 80% достигли УВО. Среди аналогичных пациентов контрольной группы УВО достигли 84,6%. Следовательно, наличие БВО является одним из важнейших предикторов, по которому можно прогнозировать с высокой степенью вероятности достижение устойчивого вирусологического ответа у получающих стандартную противовирусную терапию больных ХГС [18].

Таблица 3. Влияние генотипа HCV, исходной вирусной нагрузки и типа применяемого ИФН- α на характер вирусологического ответа у больных ХГС и ХГС в сочетании с описторхозом

Группы пациентов		n	БВО, %	Пациенты не достигшие РНК HCV (-) в конце лечения, %	УВО, %
Генотип I	ХГС+ХО	15	27,3	20	33,3
	ХГС	15	26,7	40	33,3 [†]
Генотип не I	ХГС+ХО	15	66,7	6,7	86,7
	ХГС	15	73,3	0	86,7 [†]
ВН<400.000 МЕ/мл	ХГС+ХО	17	46,7	11,8	52,9
	ХГС	18	50	22,2	44,4
ВН>400.000 МЕ/мл	ХГС+ХО	13	54,5	15,4	69,2
	ХГС	12	50	16,7	83,3
стИФН- α	ХГС+ХО	21	47,4	19,1	47,6
	ХГС	20	55	15	65
ПегИФН- α	ХГС+ХО	9	57,1	0	89,9 ^{**}
	ХГС	10	40	30	50 ^{**}

P# < 0,05; P## > 0,05

Далее мы проанализировали возможное влияние описторхоза на характер вирусологического ответа в противоположных по предикторам вирусологического ответа клинических группах пациентов. Результаты представлены в таблице №3. Полученные данные свидетельствуют, что хроническая описторхозная инвазия не влияет на характер вирусологического ответа у больных ХГС с разным генотипом вируса, различной вирусной нагрузкой и не зависит от типа применяемого интерферона-α. Нами выявлено только одно достоверное различие в эффективности лечения пациентов с 1 и не 1 генотипом вируса гепатита С в обеих клинических группах, что согласуется с общеизвестными литературными данными.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния сопутствующей описторхозной инвазии на клинико-лабораторные показатели и характер вирусологического ответа у больных ХГС при проведении курса противовирусной терапии ИФН-α/ПегИФН-α и рибавирином в течение 24 недель. Вероятность развития УВО у больных микст-инфекцией не зависит от генотипа вируса, уровня исходной вирусной нагрузки и типа применяемого для лечения ИФН-α. ■

Шарапова Л.П., врач высшей категории, заслуженный врач РФ, Государственное автономное учреждение

здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; Чесноков Е.В., доктор медицинских наук, профессор, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; Соколов С. А., врач-гастроэнтеролог, кандидат медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; Игошина О. В., врач-инфекционист высшей категории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; Селезнев Д.О., врач-инфекционист, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; Медведева И.В., чл.- корр. РАМН, профессор, ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России, г. Тюмень; Воробьев И.А., кандидат биологических наук, Лаборатория клинической и профилактической гастроэнтерологии Тюменского отделения Южно-Уральского научного центра Российской академии медицинских наук, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - Чесноков Евгений Викторович, 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 117; тел: (3452) 500-787, e-mail: gkdc@bk.ru

Литература:

- Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29:74-81.
- Schuster R.K. Opisthorchiidosis a review. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10(5): 402-15.
- Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): «Руководство для врачей»/Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: ООО «Издательство Фоллиант»; 2008.
- Бычков В.Г., Крылов Г.Г., Ефимова Н.А. и соавт. Механизмы обострения гепатитов В и С на фоне описторхоза. Эпидемиология и инфекционные болезни 2010; 2: 34-8.
- Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Тюменской области»-Официальные данные. Электронный ресурс: / www.fguz-tyumen.ru/, 2011.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64.
- Sripa B, Bethony J.M, Sithithaworn P. et al. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos. *Acta Trop*. 2011; 120 (Suppl.1):158-68.
- Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б. и соавт. Биохимические показатели функций гепатобиллиарной системы при сочетании вирусного гепатита или иксодового клещевого боррелиоза с хроническим описторхозом. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2007; 4:12-6.
- Ефимова Н.А. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С и описторхоза на территории, эндемичной по этой инвазии. Диссертация канд. мед. наук /Н.А. Ефимова. - Тюмень, 2010; 1-189.
- Рачковский М.И. Влияние описторхоза на течение хронического вирусного гепатита в репликативной фазе инфекции. *Сибирский медицинский журнал* 2002; 4: 84-90.
- Соколов С.А. Клинико-патогенетические взаимосвязи иммунологических и биохимических показателей у больных вирусным гепатитом в сочетании с описторхозом: Диссертация канд. мед. наук /С.А. Соколов. - Тюмень, 2002;1-149.
- Пурлик И.Л., Перельмутер В.М., Белобородова Е.В. Сравнительная морфологическая характеристика гепатоцитов разных зон печеночного ацинуса при хроническом вирусном гепатите С, протекающем изолированно или с фоновой патологией. *Сибирский медицинский журнал* 2010; 1 (Том 25): 73-7.
- Чуйкова К.И. Комплексная терапия хронического вирусного гепатита, протекающего на фоне описторхоза. *Тер. архив*. 2002; 11:10-2.
- Белобородова Э.И., Рачковский М.И., Шаловой А.А. и соавт. Особенности течения хронического вирусного гепатита при сочетании с хроническим описторхозом. *Клиническая медицина*. 2004; 8:48-51.
- Мигуськина Е.И. Патоморфология и клинические особенности хронического вирусного гепатита в сочетании с описторхозом. Автореф. дисс. канд. мед. наук – Новосибирск, 2000; 1-28.
- Яхина С.В. Иммуно-биохимические и клинические особенности хронического вирусного гепатита С, сочетанного с описторхозом: Диссертация канд. мед. наук /С.В. Яхина. - Новосибирск, 2005; 1-133.
- Thomson B.J., Kwong G., Ratib S. et al. Response rates to combination therapy for chronic HCV infection in a clinical setting and derivation of probability tables for individual patient management. *J Viral Hepat* 2008; 15:271-8.
- Poordad F.F. Review article: the role of rapid virological response in determining treatment duration for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31:1251-67.