

Шарапова Л.П.<sup>1</sup>, Медведева И.В.<sup>2</sup>, Чесноков Е.В.<sup>1</sup>, Соколов С.А.<sup>1</sup>, Шарапова К.О.<sup>1</sup>, Игошина О.В.<sup>1</sup>, Селезнев Д.О.<sup>1</sup>, Григорьева Т.Л.<sup>1</sup>, Триодина О.В.<sup>1</sup>, Воробьев И.А.<sup>3</sup>

## Влияние описторхозной инвазии на характер 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., Sharapova K.O., Igoshina O.V., Seleznev D.O., Grigoryeva T.L., Triodina O.V., Vorobyev I.A.*

### Influence of chronic opisthorchiasis on 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 24 пациента с хроническим гепатитом С в сочетании с описторхозом (опытная группа) и 24 больных хроническим гепатитом С без описторхоза (контрольная группа). Все больные получали стандартную противовирусную терапию интерфероном- $\alpha$  и рибавирином в течение 24 недель. Вирусная нагрузка оценивалась на 4, 12 и 24 неделях лечения. Полученные предварительные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния хронического описторхоза на характер вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С в течение 24 недель противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, описторхоз, противовирусная терапия, интерферон-альфа

#### Summary

In order to assess the impact of chronic opisthorchiasis on virologic response in patients with chronic hepatitis C were examined 24 patients with chronic hepatitis C in combination with opisthorchiasis (study group) and 24 patients with chronic hepatitis C without opisthorchiasis (control group). All patients received standard antiviral therapy of IFN- $\alpha$  and ribavirin for 24 weeks. Viral load was assessed at 4, 12 and 24 weeks of treatment. In result, there is no negative influence of chronic opisthorchiasis on virologic response in patients with chronic hepatitis C during 24 weeks of antiviral treatment.

**Key words:** chronic hepatitis C, opisthorchiasis, antiviral therapy, interferon alpha

#### 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 (ХГ-С), в формировании цирроза и рака печени [6,7]. С учетом того, что ХГ-С и хронический описторхоз (ХО) могут не зависимо друг от друга приводит к тяжелому поражению печени, акту-

альной 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 ХГ-С [8-11], в других исследованиях такое влияние не выявлено [12]. Еще более малоизученной остается проблема лечения данной микст-инфекции. К настоящему времени проведено только одно исследование, посвященное противовирусной терапии пациентов с ХГ-С в сочетании с ХО [13]. Однако, полученные сведения недостаточны для определения лечебной тактики таких больных, так как в данной работе имеется ряд существенных недостатков: неболь-

шое количество пациентов в исследовании (12 человек), сочетание двух вирусов гепатита (С+В) у больных описторхозом, монотерапия интерфероном- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) без рибавирина, не проводилась стратификация пациентов по генотипам HCV и отсутствуют данные по достижению устойчивого вирусологического ответа.

Таким образом, сегодня открытым остается вопрос: влияет ли описторхозная инвазия на характер вирусологического ответа у больных ХГ-С при проведении противовирусной терапии ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином, и необходимо ли выполнять дегельминтизацию описторхоза перед началом противовирусной терапии 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 48 человек, из которых 24 больных ХГ-С в сочетании с хроническим описторхозом (опытная группа) и 24 пациента с ХГ-С без описторхоза (контрольная группа). В опытной группе 17 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $37 \pm 2$  года, в контрольной группе 19 мужчин и 5 женщин, средний возраст  $32 \pm 1,6$  года. Индекс массы тела пациентов основной группы составил  $24,3 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>, контрольной группы -  $24,9 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>. Диагноз ХГ-С выставлялся на основании обнаружения РНК HCV в сыворотке крови пациентов по меньшей мере в течение 6 месяцев, диагноз описторхоза на основании обнаружения яиц *Opisthorchis 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 4 лет в обеих группах. Средняя длительность описторхозной инвазии в опытной группе составила также около 4 лет. Пациенты обеих групп имели одинаковое распределение по генотипам HCV: 10 пациентов в опытной и контрольной группах имели I генотип и 14 больных не I генотип вируса. Больные, включенные в исследование ранее не получали противовирусную терапию препаратами ИФН- $\alpha$  и рибавирина. Всем пациентам в исследовании проводилась противовирусная терапия ИФН- $\alpha$  и рибавирином в течение 24 недель. Лечение пегилированными интерферонами получали 6 больных опытной и 9 больных контрольной группы, остальным пациентам проводилась терапия стандартным интерфероном.

Перед началом и в процессе противовирусной терапии у пациентов оценивали клинико-лабораторные показатели и динамику вирусной нагрузки на 4, 12 и 24 неделях лечения. Уровень РНК HCV в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем «ДНК-технология» (Россия) с порогом чувствительности 300 коп/мл (100

МЕ/мл). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica v.10. Для оценки достоверности различий показателей между группами использовался *t* критерий Стьюдента, где *n* – объем выборки, *M* – средняя величина вариационного ряда,  $\delta$  – среднее квадратичное отклонение, *m* – средняя ошибка среднего квадратичного отклонения. Результаты выражали как  $M \pm m$ . 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 ХГ-С в сочетании с описторхозом не отличались от жалоб пациентов с ХГ-С без сопутствующего описторхоза. Нами также не выявлены достоверные различия в показателях печеночных аминотрансфераз, коэффициенте де Ритиса, уровне щелочной фосфатазы у пациентов опытной и контрольной групп. Полученные данные согласуются с рядом предшествующих исследований, показавших, что не всегда наличие описторхозной инвазии негативно влияет на клинические и/или лабораторные показатели больных ХГ-С [12,14,15,16].

По данным литературы известно, что на характер вирусологического ответа у больных ХГ-С во время проведения противовирусной терапии существенное влияние оказывают ряд независимых друг от друга факторов: пол, возраст, индекс массы тела, генотип HCV, исходная вирусная нагрузка, наличие инсулинорезистентности, степень фиброза печени, аллель IL28B, наличие быстрого вирусологического ответа (БВО) [6]. В нашем исследовании пациенты опытной и контрольной групп были сопоставимы по количеству, возрасту, полу, индексу массы тела, частоте встречаемости 1-го и не 1-го генотипов вируса гепатита С, для того чтобы исключить возможное влияние данных факторов на оценку эффективности противовирусной терапии у пациентов с микст-патологией. Средние показатели вирусной нагрузки на момент начала лечения в обеих группах были высокие (более 400.000 МЕ/мл). Влияние хронического описторхоза на характер вирусологического ответа у больных ХГ-С на фоне стандартной противовирусной терапии можно оценить из представленных в таблице №1 данных. Номенклатура вирусологического ответа, использованная в таблице, является общепринятой для зарубежной и отечественной практики [17].

Из представленных в таблице №1 данных видно, что половина пациентов в обеих группах достигла быстрого вирусологического ответа и имеющаяся разница статистически не достоверна. Наличие БВО является одним из важнейших предикторов, по которому можно прогнозировать с высокой степенью вероятности достижение устойчивого вирусологического ответа у получающих лечение больных [18]. Также отсутствовала статистически достоверная разница в достижении полного раннего вирусологического ответа (пРВО) в опытной и контрольной группах. Только 8,3% пациентов опытной группы и 20,8% больных контрольной группы не достигли отрицатель-

**Таблица 1. Характер вирусологического ответа у больных ХГ-С в сочетании с описторхозом и больных ХГ-С без описторхоза на фоне лечения ИФН-α и рибавирином**

Группы больных	Вирусологический ответ*					
	БВО/RVR	чРВО/рЕVR	пРВО/сЕVR	МВО/DRV	НО/NR	ВП/BT
ХГС (n=24)	50% <sup>*</sup>	0%	41,7% <sup>**</sup>	0	8,3%	12,5%
ХГС+ХО (n=24)	54% <sup>*</sup>	4,2%	25% <sup>**</sup>	12,5%	8,3%	0%

\*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; P## > 0,05;

**Таблица 2. Влияние генотипа HCV, исходной вирусной нагрузки и типа применяемого ИФН-α на характер вирусологического ответа у больных ХГ-С и ХГ-С в сочетании с описторхозом**

Группы пациентов		п	БВО	Пациенты не достигшие ВО* в конце лечения
Генотип I	ХГС+ХО	10	40%	20%
	ХГС	10	30%	50%
Генотип не I	ХГС+ХО	14	64%	0%
	ХГС	14	64%	0%
ВН>400.000 МЕ/мл	ХГС+ХО	15	60%	13%
	ХГС	11	64%	9%
ВН<400.000 МЕ/мл	ХГС+ХО	8	38%	0%
	ХГС	13	38%	30%
ПегИФН	ХГС+ХО	6	66%	0%
	ХГС	9	33%	33%
стИФН	ХГС+ХО	18	50%	12%
	ХГС	15	60%	13%

\*ВО – вирусологический ответ.

ного значения РНК HCV в сыворотке крови к концу 24 недели терапии. Данная разница не была статистически достоверной. Следовательно, нами не выявлено негативного влияния сопутствующей описторхозной инвазии на характер вирусологического ответа во время проведения 24 недельного курса противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином в общей популяции больных ХГ-С.

Далее было проанализировано возможное влияние описторхоза на наличие быстрого вирусологического ответа и отсутствие вирусологического ответа в конце лечения у больных ХГ-С в различных клинических группах. Результаты представлены в таблице №2. Полученные данные свидетельствуют, что пациенты с I генотипом вируса гепатита С хуже отвечают на противовирусную терапию, чем пациенты с не I генотипом, что согласуется с литературными сведениями [6]. У пациентов с I генотипом HCV выявлена меньшая частота развития БВО (30-40%) и больший процент отсутствия непосредственного вирусологического ответа в конце лечения (20-50%), по сравнению с пациентами с не I генотипом, у которых данные показатели были 64% (БВО) и 0% (отсутствие ответа) соответственно. Однако, результаты не были статистически достоверны, вероятнее всего из-за недостаточного количества пациентов. Также отсутствовала статистически достоверная разница в вероятности достижения БВО у больных ХГ-С+ХО с высокой или низкой вирусной нагрузкой, получающих лечение пегилированным или стандартным интерфероном.

## Заключение

Полученные нами предварительные данные свидетельствуют об отсутствии негативного влияния сопутствующей описторхозной инвазии на клинико-лабораторные показатели и характер вирусологического ответа у больных ХГ-С при проведении стандартного курса противовирусной терапии ИФН-α и рибавирином в течение 24 недель. Вероятность развития БВО у больных микст-инфекцией практически идентична больным с ХГ-С без описторхоза в группах пациентов с различным генотипом вируса, уровнем исходной вирусной нагрузки и типом применяемого для лечения ИФН-α.

Дальнейшее наблюдение за пациентами позволит нам оценить влияние описторхозной инвазии на достижение устойчивого вирусологического ответа у больных ХГ-С и сформулировать окончательные выводы о необходимости выполнения дегельминтизации до начала противовирусной терапии таким больным для улучшения результатов лечения.■

*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., кандидат медицин-*

ских наук. Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Шарапова К.О.**, врач-гастроэнтеролог, 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; **Селезнёв Д. О.**, врач-инфекционист, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Григорьева Т.Л.**, врач-инфекционист., Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской

области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Триодина О.В.**, кандидат медицинских наук, Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр», г. Тюмень; **Медведева И.В.** академик РАМН, профессор, ГБОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития 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:

1. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009; 29:74-81.
2. Schuster R.K. Opisthorchiidosis a review. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10(5): 402-15.
3. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы): «Руководство для врачей» /Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: ООО «Издательство Фолиант»; 2008.
4. 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.
5. Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Тюменской области» Официальные данные. Электронный ресурс: /www.fguz-tyumen.ru/, 2011.
6. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55:245-64.
7. 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.
8. Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б. и соавт. Биохимические показатели функций гепатобилиарной системы при сочетании вирусного гепатита или иксодового клещевого боррелиоза с хроническим описторхозом. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни* 2007; 4:12-6.
9. 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.
10. Рачковский М.И. Влияние описторхоза на течение хронического вирусного гепатита в репликативной фазе инфекции. *Сибирский медицинский журнал* 2002; 4: 84-90.
11. 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.
12. 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.
13. Чуйкова К.И. Комплексная терапия хронического вирусного гепатита, протекающего на фоне описторхоза. *Тер. архив* 2002; 11:10-2.
14. 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.
15. Мигуськина Е.И. Патоморфология и клинические особенности хронического вирусного гепатита в сочетании с описторхозом. Автореф. дисс. канд. мед. наук – Новосибирск, 2000; 1-28.
16. 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.
17. 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.
18. 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.