

ВЛИЯНИЕ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Целиковский А.В., Притулина Ю.Г., Астапченко Д.С., Шенцова В.В., Криворучко И.В.

ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко Минздрава России», Воронеж, Россия (394030, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10), e-mail: alts2005@mail.ru

Проведен анализ возможного влияния стеатоза печени на эффективность комплексной противовирусной терапии (КПВТ) хронического вирусного гепатита С (ХВГС). Группа больных ХВГС с гистологически доказанным стеатозом печени (14 человек) сравнивалась с группой больных ХВГС (15 человек) без признаков стеатоза печени. Больные в обеих группах получали КПВТ (ПЕГ-интерферон+рибавирин) по стандартным схемам в течение 24 или 48 недель в зависимости от генотипа вируса (3а или 1b). По данным первой биопсии стеатоз печени был отмечен у 48,3% (14/29) больных ХВГС. При 3а генотипе вируса стеатоз печени встречался достоверно чаще, чем при 1b генотипе HCV (почти в 2 раза). В целом (вне зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени) КПВТ была эффективна у 62,1% больных ХВГС. Анализ частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО) в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени показал, что стеатоз оказывал негативное влияние на эффективность противовирусного ответа. УВО чаще отмечался среди пациентов без стеатоза (61,1%) по сравнению с 50,0% при наличии стеатоза, хотя это различие оказалось недостоверным ($P>0,05$). Вместе с тем наблюдалось также и обратное влияние – КПВТ на стеатоз. Так, в результате эффективной противовирусной терапии стеатоз печени часто регрессировал и даже полностью исчезал. Достоверным снижением частоты стеатоза под влиянием успешной КПВТ было только при 3а генотипе HCV (стеатоз исчезал у половины таких больных). Тем не менее наличие стеатоза печени при ХВГС не является противопоказанием к проведению КПВТ.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, стеатоз печени, противовирусная терапия, пег-интерферон, рибавирин.

IMPACT OF HEPATIC STEATOSIS ON THE ANTIVIRAL RESPONSE IN CHRONIC HEPATITIS C

Tselikovskiy A.V., Pritulina Y.G., Astapchenko D.S., Shentsova V.V., Krivoruchko I.V.

Voronezh State Medical Academy n.a. N.N.Burdenko, Voronezh, Russia (394030, Voronezh, Bachmetyeva Street, 10), e-mail: alts2005@mail.ru

Possible influence of hepatic steatosis (HS) on the antiviral response in chronic hepatitis C (CHC) was analyzed. Two groups were studied: the group of CHC patients with histologically proven hepatic steatosis (14 patients) was compared with the group out 15 CHC patients without signs of hepatic steatosis. Both groups were treated with standard combination of peg-interferon plus ribavirin during 24 or 48 weeks depending on HCV genotype (3a or 1b). According to the data of the first biopsy hepatic steatosis was found in 48,3% (14/29) of patients with chronic viral hepatitis C. Liver steatosis in 3a genotype patients was almost twice more frequent than in patients with 1b genotype HCV. In general antiviral therapy was effective in 62,1% of patients with CHC. Analysis of the frequency of sustained virologic response (SVR) depending on the presence/absence of HS showed that steatosis has a negative impact on the effectiveness of the antiviral response. SVR was detected more frequently in patients where liver steatosis was present than in those without HS (61,1% vs. 50,1%) although this difference was not statistically significant ($P>0,05$). Interestingly that not only HS had influence on the efficiency of the complex antiviral therapy, but the reverse effect was also noticed: in patients whose antiviral therapy was effective HS regressed and even completely disappeared. This regression of HS frequency was statistically significant only in patients with genotype 3a HCV (in this group HS disappeared in 50% of patients after the end of antiviral treatment). Nevertheless, the presence of HS in CHC patients shouldn't be considered as a contraindication to antiviral therapy.

Key words: chronic hepatitis C, hepatic steatosis, antiviral treatment, peg-interferon, ribavirin.

Актуальность проблемы. Хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV), страдает, по разным оценкам, от 3 до 5% населения земного шара, что составляет минимум 200 миллионов человек [5]. На сегодняшний день «золотым стандартом» лечения

хронического вирусного гепатита С (ХВГС) является комбинированная противовирусная терапия (КПВТ) препаратами пегилированного интерферона и рибавирина, которая, однако, оказывается эффективной лишь у 50-80% пациентов [5; 6]. Поэтому вопрос о влиянии различных исходных факторов со стороны вируса или больного на эффективность такой терапии остается крайне актуальным. С другой стороны, высокая стоимость препаратов и большое количество побочных эффектов ограничивают их применение. Прогнозирование эффективности проводимой противовирусной терапии возможно путём оценки динамических (изменяемых в процессе лечения) и генетически детерминированных (независимых) факторов.

Одним из динамических факторов, который снижает на 30% эффективность противовирусной терапии ХВГС, является наличие у пациента стеатоза печени [1; 6; 7]. Стеатоз печени, по данным различных ученых, выявляется в 30-70% биоптатов печени пациентов с ХВГС [1; 6]. В общей популяции частота стеатоза печени не превышает 10% [5; 6], что позволяет предположить наличие взаимосвязи между наличием ХВГС и развитием стеатоза печени. Более того, в последнее время публикуется все больше данных, что стеатоз печени ускоряет развитие фиброза печени, и в настоящее время мнение, что фиброз печени при 3а генотипе HCV прогрессирует быстрее, чем при 1 генотипе, начинает доминировать [6]. Стеатоз является морфологическим маркером хронической HCV-инфекции и отражает непосредственное цитопатогенное действие вируса на гепатоцит, показывая тесную взаимосвязь с размножением (активностью) вируса в печени. В исследованиях, проведенных нами ранее, выявлено, что частота и выраженность стеатоза печени существенно выше при генотипе 3а HCV, чем при генотипе 1b [2].

Таким образом, стеатоз печени на фоне ХВГС является актуальной проблемой современной инфектологии в связи с высокой распространенностью, тяжелыми последствиями и негативным влиянием на эффективность противовирусной терапии.

Цель исследования. Задачи данного исследования были сформулированы следующим образом:

- 1) определить частоту и выраженность стеатоза печени у больных хронической HCV-инфекцией при различных генотипах HCV;
- 2) установить степень влияния стеатоза печени на эффективность КПВТ как в целом, так и при различных генотипах HCV.

Материалы и методы. Исследование было проведено на базе БУЗ ОКИБ г. Воронежа за период с марта 2005 по февраль 2011 г. До начала КПВТ (пегинтерферон + рибавирин) все 29 пациентов были наивными по КПВТ (ранее никто из них не получал противовирусной терапии по поводу ХВГ). Все пациенты были старше 18 лет. Критериями исключения

пациентов были: 1) наличие сопутствующей патологии печени (гепатит В, первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона–Коновалова, синдром Бадда–Киари, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, дефицит альфа-1 антитрипсина) или любое заболевание печени в стадии декомпенсации; 2) наличие сахарного диабета и/или явных клинико-лабораторных проявлений метаболического синдрома, в т.ч. инсулинорезистентности, определяемой по индексу НОМА; 3) коинфекция ВИЧ; 4) регулярное употребление алкоголя более 50 г/день у мужчин и 25 г/день у женщин в течение последних двух лет перед началом КПВТ; 5) наличие предшествующего противовирусного лечения по поводу ХВГС; 6) длина печеночного биоптата менее 10 мм или наличие в биоптате менее 4 портальных трактов; 7) наличие любого из общепринятых противопоказаний для проведения КПВТ.

Каждому пациенту с ХВГС дважды проводилась слепая чрескожная биопсия печени по Менгини: первая – в период не более 6 месяцев до начала КПВТ, вторая – после окончания КПВТ. Парафинированные биоптаты печени изучались в сертифицированной лаборатории ЮВЖД одним и тем же гистологом, который не знал никаких данных о пациенте за исключением наличия у последнего хронической HCV-инфекции. Образцы биоптатов печени окрашивались гематоксилин-эозином. Для определения фиброза печени использовалась окраска биоптатов на ретикулин.

Гистологическую активность гепатита, а также выраженность (стадию) фиброза печени оценивали по шкале Knodell и по шкале Metavir. Стадию (выраженность) стеатоза (S) печени в биоптатах определяли по Kleiner [5] в соответствии с процентом гепатоцитов, содержащих цитоплазматические вакуоли с жиром: S0 – менее 5% гепатоцитов с жировым перерождением, S1 – 5-33% таких гепатоцитов, S2 – 33-66% жирсодержащих гепатоцитов и S3 – более 66% жирсодержащих клеток. Предложенную Kleiner с соавт. (2005) градацию долькового воспаления мы не определяли и не учитывали, поскольку в настоящей работе она уже учтена в индексе гистологической активности (ИГА) по Knodell. В связи с относительно небольшим числом пациентов группы S1, S2 и S3 были объединены, и, таким образом, для выявления влияния наличия стеатоза на эффективность противовирусной терапии ХВГС сравнивались всего 2 группы больных на КПВТ: группа больных без стеатоза печени (S0) и группа пациентов с его наличием (S1+S2+S3).

Длительность КПВТ пегилированным (ПЭГ) интерфероном и рибавирином составляла в зависимости от генотипа HCV 24 недели (3 генотип HCV) или 48 недель (1 генотип). Использовались либо пегилированный интерферон альфа-2а (Пегасис) 180 мкг п/к 1 раз в неделю, либо пегилированный интерферон альфа-2b (ПегИнtron) 100-150 мкг п/к 1 раз в неделю в зависимости от массы тела (предварительный анализ не выявил статистических различий между этими двумя препаратами в нашем исследовании).

Рибавирин назначался в зависимости от массы тела в суточной дозе 1000-1200 мг per os, разделенной на 2 приема в день.

Эффективность КПВТ оценивали по проценту больных ХВГС, достигших устойчивого вирусологического ответа. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) определялся как отсутствие РНК HCV в сыворотке крови спустя 24 недели после окончания КПВТ.

Помимо общеклинических методов обследования, у всех больных проводилось полное серологическое обследование на маркеры вирусных гепатитов В, С, D с использованием методов ИФА и молекулярной диагностики (ПЦР), проводилось определение содержания α -фетопротейна, концентрации железа и меди в сыворотке крови. До начала КПВТ серологически исключалось наличие аутоиммунного гепатита и других аутоиммунных состояний.

Все больные были позитивны по анти-HCV в тесте ИФА третьего поколения, а также позитивны по РНК HCV в крови. ПЦР-диагностика проводилась в режиме real-time, чувствительность использованных тест-систем (РНК HCV Амплисенс) составляла 50 копий/мл. У каждого пациента определялся также генотип HCV. В данном исследовании не проводилось количественное определение РНК HCV в крови или ее содержание в биоптатах печени.

Всем больным выполнялись ФГС и УЗИ органов брюшной полости утром натощак после минимум 10-часового голодания.

Помимо проведения у каждого пациента двукратной пункционной биопсии печени, всем больным была также проведена фиброэластометрия ткани печени на фиброскане (Fibroscan FS-502, Echosens, Франция). Однако решающее значение для суждения о выраженности (стадии) фиброза печени отводилось данным пункционной биопсии печени.

Для выявления инсулинорезистентности (ИР) использовался НОМА-индекс, рассчитываемый по следующей формуле: $НОМА_{ИР} = \text{инсулин натощак (мЕ/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ (в норме инсулинорезистентность для взрослых $> 2,5$). В настоящее исследование пациенты с наличием ИР не включались.

Полученные результаты. Как и в большинстве исследований во всем мире [1–3], по нашим данным у пациентов превалировал 1b генотип HCV. Частота встречаемости 1b генотипа HCV составила 58,6% (17/29), генотипа 3a – 41,4% (12/29). Другие генотипы в настоящем исследовании не встречались.

По данным первой биопсии (таблица 1), стеатоз печени был отмечен у 48,3% (14/29) больных ХВГС. У 51,7% (15/29) стеатоза не было – S0, у 27,6% (8/29) отмечался легкий

стеатоз – S1, у 24,1% (4/29) – стеатоз был умеренным – S2, и у 6,9% (2/29) он был выраженным – S3.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в зависимости от наличия и выраженности стеатоза печени до начала КПВТ

	С наличием стеатоза (S1+S2+S3), N=14			Без стеатоза (S0), N=15
	Легкий стеатоз (S1), N=8	Умеренный стеатоз (S2), N=4	Выраженный стеатоз (S3), N=2	
N (мужчины/ женщины)	5/3	2/2	1/1	9/6
Возраст, лет	39,0±12,1	35,7±8,8	40,3±9,2	35,4±13,5
Генотип 1b	4	2	0	11
Генотип 3a	4	2	2	4
Фиброз по Knodell, баллы	2 (0-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (0-3)
ИГА, баллы	5,1±2,0	5,5±1,5	6,5±1,6	7,0±1,1

ИГА – индекс гистологической активности по Knodell.

Стеатоз печени достоверно чаще отмечался у больных с 3a генотипом HCV – у 66,7% больных (8/12), в то время как при 1b генотипе HCV он был отмечен лишь у 35,3% больных (6/17).

В целом (вне зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени) противовирусная терапия была эффективна у 62,1% больных HCV (УВО был достигнут у 18 из 29 человек) (таблица 2). При этом УВО встречался при 3a генотипе HCV достоверно чаще (у 75,0% или 9/12 больных), чем при генотипе 1b (у 52,9% или у 9/17 больных) (P<0,02).

Таблица 2 – Характеристика пациентов в зависимости от вирусологического ответа на лечение

	Устойчивый вирусологический ответ, N=18	Неответчики, N=11
N (мужчины/ женщины)	8/10	7/4
Возраст, лет	33,3±13,0	40,9±10,1
Генотип 1b	9	8
Генотип 3a	9	3
Фиброз в баллах, по Knodell	2 (0-2)	2 (1-3)

ИГА, баллы	1,2±1,0	5,2±2,1
УВО, %	62,1%	-

ИГА – индекс гистологической активности по Knodell,
УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Анализ частоты УВО в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени показал, что стеатоз оказывал негативное влияние на эффективность противовирусного ответа (в таблице данные не приведены). В целом УВО чаще отмечался среди пациентов без стеатоза (61,1% или 11/15 против 50,0% или 7/14 при наличии стеатоза), хотя для данного числа больных это различие оказалось недостоверным ($P>0,05$).

Заслуживает внимание факт, что не только стеатоз печени влиял на эффективность КПВТ. Наблюдалось также и обратное влияние. Так, в результате эффективной противовирусной терапии стеатоз печени регрессировал и нередко даже полностью исчезал. После проведения курса КПВТ, закончившегося достижением УВО, стеатоз печени (по данным второй биопсии) исчезал у половины больных с 3а генотипом HCV. Так, при 3а генотипе вируса после курса КПВТ частота стеатоза печени достоверно снизилась с исходных 66,7% (8/12) до 33,3% (6/12) через 6 месяцев после окончания терапии ($P<0,05$), в то время как при 1b генотипе HCV после завершения КПВТ частота стеатоза печени практически не изменилась: снизилась с исходных 35,3% (6/17) до 29,4% (5/17) ($P>0,05$). Подчеркнем, что в случае отсутствия УВО достоверного снижения частоты стеатоза печени не отмечалось даже при 3а генотипе вируса. В тех случаях, когда стеатоз печени не исчезал полностью, его выраженность все равно уменьшалась. И вновь, данное влияние успешной КПВТ было гораздо более выраженным при 3а генотипе HCV.

Выводы

1. При хронической HCV-инфекции, вызванной 3а генотипом вируса, стеатоз печени встречается достоверно чаще, чем при 1b генотипе HCV (почти в 2 раза).
2. Несмотря на это, наличие стеатоза печени при 3а генотипе HCV не является предиктором низкого ответа на КПВТ. Эффективность КПВТ у этих больных остается высокой. Кроме того, при наличии УВО стеатоз печени исчезает у половины больных с 3а генотипом HCV.

Список литературы

1. Абдурахманов Д.Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании поражений печени // Клиническая гепатология. – 2005. – № 1. – С. 25-28.

- 2.Притулина Ю.Г., Целиковский А.В. Жировая дистрофия печени – отличительная черта вирусного гепатита С, вызванного генотипом 3а вируса HCV // Актуальные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии : сб. науч. работ, посвящ. 55-летию деятельности Левиной Л.Д. – Ростов н/Д, 2005. – С. 178-179.
3. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – № 1 Suppl. – P. 6-9.
- 4.Cross T.J.S. The Impact of Hepatic Steatosis on the Natural History of Chronic Hepatitis C Infection // J. Viral. Hepat. – 2009. – Vol. 16. – № 7. – P. 492-499.
- 5.Kleiner D.E. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – № 6. – P. 1313-1321.
6. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – № 1. – P. 41-52.
7. Scheuer P.J. The pathology of hepatitis C // Hepatology. – 1992. – Vol. 15. – № 4. – P. 567-571.

Рецензенты

Кокорева С.П., д.м.н., зав. кафедрой детских инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.

Васильева Л.В., д.м.н., профессор, зав. каф. внутренних болезней ИДПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж.