

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛИПИДНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Д.Ю. Константинов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Константинов Д.Ю. Эффективность современной противовирусной терапии при липидном дистресс-синдроме у больных хроническим гепатитом С // Аспирантский вестник Поволжья. – 2018. – № 1–2. – С. 86–90. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.86-90

Поступила в редакцию: 18.01.2018

Принята к печати: 05.03.2018

▪ Данная статья посвящена изучению эффективности современной противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия — софосбувиром и даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом. В результате исследования эффективность лечения у данной категории больных составила 84,4 %. Снижение эффективности противовирусной терапии софосбувиром с даклатасвиром на 12,6 % по сравнению с группой больных хроническим гепатитом С было связано с развитием дислипидемии, выраженность которой увеличивалась по мере прогрессирования фиброза печени. Препараты прямого противовирусного действия (софосбувир + даклатасвир) у больных с первой стадией фиброза (F1) приводят к уменьшению дислипидемии, а у пациентов со второй и третьей стадией (F2 и F3) — вызывают повышение коэффициента атерогенности, что может ухудшать состояние органов-мишеней при липидном дистресс-синдроме у больных хроническим гепатитом С по мере прогрессирования фиброза печени.

▪ **Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, липидный дистресс-синдром, софосбувир, даклатасвир.

EFFECTIVENESS OF MODERN ANTIVIRAL THERAPY IN LIPID DISTRESS SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

D.Yu. Konstantinov

Samara State Medical University

For citation: Konstantinov DYu. Effectiveness of modern antiviral therapy in lipid distress syndrome in patients with chronic hepatitis C. *Aspirantskiy Vestnik Povolzhiya*. 2018;(1-2):86-90. doi: 10.17816/2075-2354.2018.18.86-90

Received: 18.01.2018

Accepted: 05.03.2018

▪ This article is devoted to studying of the effectiveness of modern antiviral therapy with direct antiviral drugs (sofosbuvir and daklatasvir) in patients with chronic hepatitis C and lipidic distress syndrome. The study shows the effectiveness of treatment in this category patients to accounted for 84,4%. Reduced effectiveness of antiviral therapy with sofosbuvir and daklatasvir was revealed in 12,6% as compared to the group of patients with chronic hepatitis C. It was has been associated with the development of dyslipidemia, the severity of which increased with the progression of liver fibrosis. Drugs of direct antiviral activity (sofosbuvir + daklatasvir) in patients with the first stage of fibrosis (F1) decreased dyslipidemia, and in patients with the second and third stage (F2 and F3) they cause increase in haemoglobin that can deteriorate condition of target organs in case of lipid distress syndrome in patients with chronic hepatitis C and the proression of liver fibrosis.

▪ **Keywords:** HCV-infection, lipid distress syndrome, sofosbuvir, daklatasvir.

Введение

Основной причиной развития хронических заболеваний печени является инфекция, вызванная вирусом гепатита С. Актуальность изучения HCV-инфекции обусловлена ее бессимптомным течением, высоким риском хронизации инфекционного процесса и развитием в исходе заболевания цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 8, 9, 10].

С увеличением срока течения инфекционного процесса возрастает также риск развития внепеченочных поражений [6]. Вирус гепатита С, влияя на липидный обмен, приводит к развитию дислипидемии, которая является основой для формирования липидного дистресс-синдрома у данной категории больных и связанных с ним поражений органов-мишеней.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эффективная противовирусная терапия, вызывающая элиминацию HCV-инфекции, снижает риск прогрессирования печеночных и внепеченочных проявлений HCV-инфекции [7, 11].

Сегодня в качестве оптимального метода противовирусной терапии хронического гепатита рассматривается безинтерфероновое лечение препаратами прямого противовирусного действия. Современный этап развития противовирусной терапии хронического гепатита С характеризуется доминированием безинтерфероновых схем лечения, которые состоят из двух десятков зарегистрированных и продолжающих изучаться препаратов. На современном этапе два варианта противовирусной терапии при высокой эффективности и хорошей безопасности обладают пангенотипической активностью — это софосбувир/велпатасвир ± рибавирин и даклатасвир + софосбувир ± рибавирин. Первая схема в Российской Федерации не зарегистрирована, в то время как софосбувир и даклатасвир официально доступны.

Цель исследования — изучить эффективность современной противовирусной терапии, представленной софосбувиром и даклатасвиром, у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 32 больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст — $34,2 \pm 1,4$ года), которые составили 1-ю группу. Мужчин — 18 (56 %), женщин — 14 (44 %). Критериями липидного дистресс-синдрома были наличие дислипидемии и типичных поражений органов-мишеней: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, артерий, выявленных с помощью ультразвукового сканирования по авторским методикам [1–4].

Для реализации поставленной цели в качестве контрольной группы (2-я группа) в исследование были включены больные хроническим гепатитом С ($n = 34$). Сформированные группы были сопоставимы по полу, возрасту и другим клинико-лабораторным параметрам (таблица 1).

Всем больным проведено биохимическое определение печеночного профиля по общепринятым методикам. Концентрацию общего холестерина (ОХ), холестерин-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин-липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицеридов (ТГ), липопротеида (Лп(а)) определяли ферментативными методами с помощью наборов LabSystems (Finland) на биохимическом анализаторе Solar

Таблица 1 / Table 1

Характеристика наблюдаемых пациентов ($M \pm m$)
Characteristic of the observed patients ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Количество пациентов, чел	32	34	>0,05
Мужчины, чел	18	19	>0,05
Женщины, чел	14	15	>0,05
Средний возраст, лет	$34,2 \pm 1,4$	$34,4 \pm 1,6$	>0,05
Индекс массы тела	$23,02 \pm 0,56$	$23,05 \pm 0,48$	>0,05
Длительность заболевания, лет	$7,2 \pm 1,9$	$7,1 \pm 1,8$	>0,05
Генотип вируса, чел	3a — 15 1b — 17	3a — 16 1b — 18	>0,05 >0,05
Количество РНК HCV, Ме/мл	$3,9 \cdot 10^6$	$3,8 \cdot 10^6$	>0,05
Исходная активность АЛТ, Е/л	$118,32 \pm 8,44$	$114,89 \pm 8,87$	>0,05
Исходная активность щелочной фосфатазы, Е/л	$254,22 \pm 12,7$	$248,34 \pm 13,2$	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	$22,98 \pm 1,44$	$22,04 \pm 1,58$	>0,05
Альбумины, %	$51,23 \pm 0,41$	$52,01 \pm 0,39$	>0,05
Гамма-глобулины, %	$24,18 \pm 0,41$	$24,22 \pm 0,39$	>0,05
Коэффициент атерогенности	$6,92 \pm 1,11$	$3,09 \pm 0,98$	<0,001

PF 1251 Olympus AU 400 (реактивы Beckman counter USA) и рассчитывали коэффициент атерогенности (КА). Забор венозной крови проводили после 12-часового голодания. Липидный спектр оценивали до начала и после завершения противовирусной терапии. Пациентам проведено УЗИ брюшной полости, выполнена эластометрия и сделана пункционная биопсия печени с оценкой степени выраженности фиброза согласно стандартизованной классификационной системе METAVIR.

Диагноз хронического гепатита С был верифицирован на основании клинико-эпидемиологических, биохимических, серологических и молекулярно-биологических данных. Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск).

Эффективность лечения определялась по клиническому ответу: «биохимическому» — состояние функциональных проб печени и «вирусологическому» — отсутствие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови. Основные клинические синдромы, биохимические параметры и вирусная нагрузка у больных оценивались перед стартом терапии и на 24-й неделе наблюдения после завершения противовирусной терапии (устойчивый вирусологический ответ — УВО 24).

Статистическая обработка и графическая визуализация данных производилась в соответствии с технологией современного ком-

пьютерного анализа на IBM-совместимом персональном компьютере с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2017 и Statistica (StatSoft) версии 6.0, функционирующих в операционной среде Microsoft Windows 7 Professional.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов с хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом зарегистрированы следующие основные синдромы: астеновегетативный синдром (повышенная утомляемость, расстройство сна, снижение работоспособности и раздражительность, общая слабость, недомогание, неустойчивость настроения, головная боль) выявлен у 76,4 %; диспепсический синдром (снижение аппетита, тошнота, метеоризм, отрыжка, неприятные ощущения в животе, а у отдельных больных рвота) — у 59,7 %. Гепатомегалия регистрировалась у 89,2 % пациентов данной группы, увеличение печени сопровождалось уплотнением ее консистенции и умеренной болезненностью при пальпации. Синдром «правого подреберья» (дискомфорт, тяжесть в правом боку) установлен в 93,8 % случаев. Частота встречаемости основных клинических синдромов в разных группах больных представлена в таблице 2. До начала терапии достоверных различий между пациентами 1-й и 2-й групп зарегистрировано не было.

По результатам биопсии печени в зависимости от стадии фиброза больные хроническим гепатитом С с липидным дистресс-син-

Таблица 2 / Table 2

Встречаемость основных клинических синдромов у наблюдаемых пациентов до начала терапии, %
The occurrence of major clinical syndromes in the observed patients prior to initiation of therapy, %

Симптомы	1-я группа	2-я группа	p
Астеновегетативный	76,4	75,6	0,852
Диспепсический	59,7	58,1	0,720
Гепатомегалия	89,2	88,4	0,226
Синдром «правого подреберья»	93,8	92,7	0,651
Спленомегалия	35,9	34,8	0,525

Таблица 3 / Table 3

Эффективность противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов разных групп, %
The effectiveness of antiviral therapy with direct antiviral drugs in patients of different groups, %

Вариант ответа	1-я группа	2-я группа	p
Непосредственный вирусологический ответ	84,4	97	0,019
Устойчивый вирусологический ответ через 24 недели после завершения курса	84,4	97	0,019

дромом распределились следующим образом: фиброз (F) 1 — 7 чел., F2 — 15 чел., F3 — 10 чел.

Проведенный анализ данных по эффективности противовирусной терапии у пациентов 2 групп показал достоверно худшие результаты лечения у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й ($p < 0,05$), данные представлены в таблице 3.

Так как эффективность противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом была ниже, чем в группе больных хроническим гепатитом С, мы установили влияние противовирусной терапии на липидный обмен у больных 1-й группы в зависимости от степени выраженности фиброза печени.

На старте противовирусной терапии у пациентов с F1 уровень ОХ — $5,84 \pm 0,14$ ммоль/л; ХС-ЛПВП — $1,26 \pm 0,05$ ммоль/л; ХС-ЛПНП — $2,59 \pm 0,07$ ммоль/л; ТГ — $1,64 \pm 0,13$ ммоль/л; КА — $4,3 \pm 0,03$; ЛП(а) — $18,12 \pm 4,74$ мг/дл. У пациентов с F2: ОХ — $5,93 \pm 0,11$ ммоль/л; ХС-ЛПВП — $0,94 \pm 0,03$ ммоль/л; ХС-ЛПНП — $2,87 \pm 0,09$ ммоль/л; ТГ — $1,81 \pm 0,12$ ммоль/л; КА — $4,31 \pm 0,04$; ЛП(а) — $19,72 \pm 4,02$ мг/дл, что достоверно отличалось от показателей у больных ХГС с ЛДС с F1 ($p_{1-2} < 0,01$). У больных с F3: ОХ — $6,34 \pm 0,07$ ммоль/л; ХС-ЛПВП — $0,74 \pm 0,12$ ммоль/л; ХС-ЛПНП — $3,21 \pm 0,05$ ммоль/л; ТГ — $2,29 \pm 0,12$ ммоль/л; КА — $5,04 \pm 0,01$; ЛП(а) — $21,19 \pm 4,17$ мг/дл ($p_{2-3} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$).

После проведенной противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия были получены следующие данные по ОХ: F1 — $5,49 \pm 0,13$ ммоль/л; F2 — $5,98 \pm 0,12$ ммоль/л; F3 — $6,59 \pm 0,07$ ммоль/л. ХС-ЛПВП: F1 — $1,39 \pm 0,05$ ммоль/л; F2 — $0,88 \pm 0,09$ ммоль/л; F3 — $0,64 \pm 0,04$ ммоль/л. ХС-ЛПНП: F1 — $2,07 \pm 0,03$ ммоль/л; F2 — $2,98 \pm 0,10$ ммоль/л; F3 — $3,28 \pm 0,11$ ммоль/л. ТГ: F1 — $1,36 \pm 0,11$ ммоль/л; F2 — $1,93 \pm 0,12$ ммоль/л; F3 — $2,48 \pm 0,09$ ммоль/л. КА: F1 — $3,71 \pm 0,03$; F2 — $5,03 \pm 0,02$; F3 — $5,69 \pm 0,02$. ЛП(а): F1 — $16,68 \pm 2,17$ мг/дл; F2 — $21,27 \pm 3,78$ мг/дл; F3 — $24,4 \pm 4,21$ мг/дл ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$).

Заключение

Эффективность современной противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия (софосбувир + даклатасвир) у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом составляет 84,4 %.

Снижение эффективности противовирусной терапии у больных хроническим гепати-

том С на 12,6 % связано с развитием дислипидемии, выраженность которой увеличивается по мере прогрессирования фиброза печени.

Препараты прямого противовирусного действия (софосбувир + даклатасвир) у больных с первой стадией фиброза (F1) приводят к уменьшению дислипидемии, а у пациентов со второй и третьей (F2 и F3) — вызывают повышение коэффициента атерогенности, что может ухудшать состояние органов-мишеней при липидном дистресс-синдроме у больных хроническим гепатитом С по мере прогрессирования фиброза печени.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Петухов В.А., Кириенко А.И., Сафонов М.В. Способ диагностики атеросклероза. Патент РФ № 2093077 от 20.10.1997. [Petuhov VA, Kirienko AI, Safonov MV. Sposob diagnostiki ateroskleroza. Patent RF No 2093077 ot 20.10.1997. (In Russ.)]
2. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. Способ диагностики диффузного жирового гепатоза. Патент РФ № 2204327 от 20.05.2003. [Savel'ev VS, Petuhov VA, Karalkin AV. Sposob diagnostiki diffuznogo zhirovogo gepatoza. Patent RF No 2204327 ot 20.05.2003. (In Russ.)]
3. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Способ диагностики хронической ишемической болезни органов пищеварения. Патент РФ № 2145189 от 20.07.2005. [Savel'ev VS, Yablokov EG, Petuhov VA. Sposob diagnostiki hronicheskoy ishemicheskoy bolezni organov pishchevareniya. Patent RF No 2145189 ot 20.07.2005. (In Russ.)]
4. Яблоков Е.Г. Петухов В.А., Куликов В.М. Способ диагностики холестероза желчного пузыря. Патент РФ № 2144788 от 27.01.2000. [Yablokov EG, Petuhov VA, Kulikov VM. Sposob diagnostiki holesterozha zhelchnogo puzyrya. Patent RF No 2144788 ot 27.01.2000. (In Russ.)]
5. Fattovic G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
6. Ferrari SM, Fallahi P, Mancusi C, et al. HCV-related autoimmune disorders in HCV chronic infection. *Clin Ter*. 2013;164(4):305-312. doi: 10.7417/CT.2013.1594.
7. Gentile I, Borgia G. Surrogate endpoints and non-inferiority trials in chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 2010;52(5):778. doi: 10.1016/j.jhep.2009.12.023.
8. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology*. 1997;26(3 Suppl 1):15S-20S. doi: 10.1002/hep.510260703.
9. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):401-412. doi: 10.1016/j.bpg.2012.09.009.

10. Sagnelli E, Pisaturo M, Stanzione M, et al. Clinical presentation, outcome, and response to therapy among patients with acute exacerbation of chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(9):1174-1180.
11. Takahashi K, Nishida N, Kawabata H, et al. Regression of Hodgkin lymphoma in response to antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Intern Med*. 2012;51(19):2745-2747.

■ Информация об авторе

Дмитрий Юрьевич Константинов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии.
E-mail: dk.samgmu@mail

■ Information about the author

Dmitry Yu. Konstantinov — Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases with the Course of Epidemiology. E-mail: dk.samgmu@mail.ru