

Д.Ю. КОНСТАНТИНОВ

Самарский государственный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ГЕНОТИПА ВИРУСА НА СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С ЛИПИДНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

Статья посвящена современным представлениям о развитии жирового гепатоза у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом. Проведен анализ влияния противовирусной терапии на степень выраженности жировой инфильтрации печени в зависимости от генотипа вируса у больных хроническим гепатитом С. Полученные данные свидетельствуют о том, что степень выраженности жирового гепатоза не зависит от генотипа вируса. Противовирусная терапия приводит к уменьшению степени выраженности жировой инфильтрации печени при 3а генотипе у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генотип вируса, жировой гепатоз, противовирусная терапия, липидный дистресс-синдром

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

D.Yu. KONSTANTINOV

Samara State Medical University

EFFECT OF ANTIVIRAL THERAPY AND THE GENOTYPE OF THE VIRUS ON THE EXTENT OF FATTY HEPATOSIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C ACCOMPANIED BY LIPIDIC DISTRESS SYNDROME

The article is devoted to modern views on the development of fatty hepatosis in patients with chronic hepatitis C associated with lipidic distress syndrome. The analysis of the effect of antiviral therapy on the level of fatty hepatic infiltration depending upon the genotype of the virus in patients with chronic hepatitis C is performed. Received findings revealed the degree of severity of fatty hepatosis not to depend on the genotype of the virus. Antiviral therapy reduces the severity of fatty infiltration of the liver in case of genotype 3a in patients with chronic hepatitis and lipidic distress syndrome.

Keywords: chronic hepatitis C, genotype of the virus, hepatosis fat, antiviral therapy, lipid distress syndrome

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

Хронический гепатит С (ХГС) – одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем здравоохранения во всем мире, что связано с его широкой распространенностью, тяжестью исходов и недостаточной эффективностью современных схем лечения [6]. Социальная значимость данного заболевания определяется продолжающимся увеличением больных хронической формой HCV-инфекции в последние годы [5].

Несмотря на достижение значительных успехов в лечении HCV-инфекции, сохраняются больные, не отвечающие на стандартную комбинированную противовирусную терапию [3, 5]. Наличие жировой инфильтрации печени у больных

ХГС неблагоприятно отражается на скорости прогрессирования HCV-инфекции и снижает эффективность и переносимость противовирусной терапии [2].

Жировой гепатоз считается полиэтиологическим заболеванием, основу патогенеза которого составляют разнообразные первичные или вторичные нарушения липидного метаболизма [2]. По результатам некоторых исследований у пациентов с ХГС выявлены значительные нарушения липидного обмена [3, 4]. Основные морфологические перестройки, возникающие в печени при липидном дистресс-синдроме, соответствуют жировому гепатозу, а изменения печени могут быть «безвредным состоянием», не приво-

дящим к каким-либо нарушениям в деятельности гепатоцитов и самостоятельно исчезающим после устранения этиологического фактора, т.е. при нормализации липидного обмена.

Не отрицая относительной безопасности жирового гепатоза, можно вполне обоснованно утверждать, что жировой гепатоз не болезнь, а синдром, отражающий существенные метаболические расстройства в печени.

Жировая инфильтрация печени при жировом гепатозе, помимо непосредственного образования фиброзной ткани в паренхиме печени, может закончиться и так называемым стеатозным гепатитом, который приводит к развитию цирроза.

Частота обнаружения стеатогепатита составляет по данным различных авторов 20-30% в популяции, а у тучных людей – до 90% [7]. У пациентов с хроническим гепатитом С распространенность стеатоза может достигать до 40-80% в зависимости от наличия факторов риска жировой болезни печени [8]. У значительной части больных ХГС при отсутствии сопутствующих метаболических нарушений нередко выявляется жировая инфильтрация печени, что позволяет обсуждать также роль вируса в развитии стеатоза печени – так называемый «вирусный» стеатоз [4, 7].

Клиническая диагностика жирового гепатоза представляется достаточно проблематичной в связи с неспецифичностью и скудностью клинических проявлений заболевания. Имеющиеся симптомы часто обусловлены сопутствующими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, колит, сахарный диабет и т.д.). Лабораторные методы исследования в диагностике жирового гепатоза обладают низкой информативностью в связи с малой специфичностью.

Наиболее достоверным методом диагностики жирового гепатоза остается пункционная биопсия печени, применение которой в качестве скрининг-метода невозможно в связи с болезненностью и множеством осложнений (внутрибрюшное кровотечение, развитие желчного перитонита, повреждение внутренних органов, инфицирование плевральной и брюшной полостей) [1].

Цель исследования: изучить степень выраженности жирового гепатоза у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом в зависимости от генотипа вируса до и после проведенной противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 198 пациентов ХГС с липидным дистресс-синдромом в фазе репликации вируса (РНКНСV). Среди обследованных было 88 женщин и 110 мужчин в возрасте от 21 до 58 лет, средний возраст составил $35,4 \pm 3,2$ лет. Диагноз ставился на основании клинических проявлений и подтверждался обнаружением РНК вируса гепатита С с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), выявлением антител методом иммуноферментного анализа. Генотип 1b был выявлен у 51% обследуемых, генотип 3a – у 49% больных. В комплексное обследование больных включали определение индикаторов цитолитического, мезенхимально-воспалительного и холестатического синдромов, исследование показателей липидного спектра крови, а также данные ультразвуковых параметров органов брюшной полости. В качестве контрольной группы было обследовано 50 здоровых лиц. Для объективной диагностики диффузного жирового гепатоза мы использовали новый метод УЗИ, основанный на четких ультразвуковых критериях (Савельев В.С., Петухов В.А.). Пациенту производили эходенситометрию в двух специальных зонах, рассчитывали объективные параметры гистограмм и при изменении этих показателей по сравнению с нормальными величинами определяли степень выраженности жирового гепатоза. Использование эходенситометрических параметров позволяет объективизировать результаты лечения.

Для измерения плотности печени использовали датчик с частотой 3,5 МГц. После 12-часового голодания визуализировали правую долю печени в положении продольного сканирования с расположением датчика в сагиттальной плоскости по среднеключичной линии с выведением в срез правой почки. На линии, параллельной длинной оси почки, выбирали две «зоны интереса»: одну непосредственно у передней поверхности печени (зона А), а другую у места перехода диафрагмальной поверхности печени в висцеральную (зона Б). В каждой зоне строили кривые распределения пикселей по шкале серого цвета от 0 до 64. Использовали 3 основных параметра эходенситограммы: Т – общее число пикселей в «зоне интереса»; L – значение наиболее часто встречающихся пикселей в «зоне интереса»; М – число наиболее часто встречающихся пикселей в «зоне интереса». Пик кривой соответствует величине L.

Далее проводили математическую обработку параметров гистограмм с расчетом коэффициента плотности ткани печени и индекса затухания ультразвука по формулам:

Коэффициент плотности = $(L \times M) \div T$

Индекс затухания = $[1 - (\text{коэффициент плотности в зоне Б} \div \text{коэффициент плотности в зоне А})] \times 100\%$.

Все исследование проводили до назначения ПВТ и через 24 недели после ее завершения. ПВТ включала в себя назначения пегилированного интерферона альфа 2b и рибавирина в стандартных дозировках из расчета массы тела больного.

Результаты и их обсуждение

Эффективность ПВТ у пациентов ХГС с липидным дистресс-синдромом представлена в таблице 1. Из данных таблицы видно, что наиболее эффективной оказалась ПВТ при 3a генотипе – 78,3% достижения устойчивого вирусологического ответа через 24 недели после завершения ПВТ. Таким образом, на ПВТ ответило 69,2% пациентов (137 чел.)

Таблица 1

Эффективность противовирусной терапии в зависимости от генотипа вируса, %

Вариант ответа	%	
	1b	3a
Быстрый вирусологический ответ	83,2	97,9
Ранний вирусологический ответ	73,3	92,8
Непосредственный вирусологический ответ	68,3	83,5
Устойчивый вирусологический ответ (УВО 24 недели)	60,4	78,3

Показатели метаболизма печени у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом до и после лечения в зависимости от генотипа вируса представлены в таблице 2. Результаты после лечения оценивались только у пациентов с УВО через 24 недели после завершения курса ПВТ.

По данным, полученным в результате исследования, установлено достоверное снижение показателей синдрома цитолиза, холестаза и мезенхимально-воспалительного проявления у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом, до и после завершения терапии, при этом достоверные отличия в зависимости от генотипа вируса были получены по следующим показателям: АСАТ, ГГТП, щелочная фосфатаза, тимоловая проба. Наблюдаемое повышение уровней печеночных трансаминаз у больных ХГС с ли-

пидным дистресс синдромом и фермента ГГТП можно объяснить нарушением функции гепатоцитов и целостности их мембран, характерным для так называемого кооперативного эффекта при нарушении деятельности ретикулоэндотелиальной системы печени при липидном дистресс-синдроме.

Большой интерес в проявлении жирового гепатоза печени у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом представляют показатели липидного обмена. У пациентов выявлены нарушения липидного метаболизма как до, так и после назначения противовирусной терапии по сравнению с контрольной группой. Данные результаты представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы, после проведения ПВТ такие показатели липидного спектра как холестерин, триглицериды, ХСЛПВП, ХСЛПНП только при 3a генотипе достоверно стали отличаться от таковых до начала ПВТ. При 1b генотипе достоверных изменений получено не было. Уровни общего холестерина, триглицеридов и ХСЛПНП превышали нормальные показатели до и после проведения ПВТ.

У пациентов ХГС с липидным дистресс-синдромом имеются значительные изменения мембранной системы гепатоцитов, которые выражаются в сдвигах активности органеллоспецифических ферментов и в изменениях ультраструктуры субклеточных структур органа, т.е. жировой гепатоз является не «косметическим дефектом» гепатоцитов, а следствием и проявлением нарушений функциональной и структурной целостности мембранной системы клеток печени. Данные, полученные нами при применении нового метода УЗИ, основанного на четких ультразвуковых критериях, представлены в таблице 4.

Данные таблицы показывают, что у всех пациентов ХГС с липидным дистресс синдромом до начала ПВТ были выявлены изменения в печени, соответствующие жировому гепатозу. В практическом плане чаще используют индекс затухания ультразвука; при жировом гепатозе он превышает 50%. В зависимости от генотипа вируса до ПВТ было установлено наиболее выраженное проявление жирового гепатоза у пациентов при 1b генотипе в отличие от пациентов с генотипом 3a. Результаты исследования доказывают наличие жирового гепатоза у больных через 6 месяцев после проведенной ПВТ. При 3a генотипе показатели УЗИ были достоверно изменены в лучшую сторону (индекс затухания ультразвука $55,8 \pm 4,14^*$, $p_1 < 0,05$) по сравнению с 1b генотипом ($61,1 \pm 3,56$, $p_1 < 0,05$).

Таблица 2

Показатели метаболизма печени больных ХГС с липидным дистресс-синдромом в зависимости от генотипа вируса до и через 24 недели после завершения ПВТ (M±m)

Показатели	Здоровые	До лечения (РНК+)		После лечения (РНК-)	
		Генотип			
		1b	3a	1b	3a
АЛТ, Ед/л	21,74±0,6	126,44±5,3 p<0,001	131,23±4,17 p<0,001	57,95±8,2 p<0,001 p1<0,05	48,25±7,4 p<0,001 p1<0,05
АСАТ, Ед/л	16,35±0,2	82,02±4,3 p<0,001	81,12±3,1 p<0,001	71,27±6,9 p<0,001 p1<0,05	80,19±6,4* p<0,001 p1<0,05
Щелочная фосфатаза, Ед/л	121,57±1,7	269,67±7,1 p<0,001	252,67±6,9 p<0,001	136,08±6,3 p<0,001 p1<0,05	156,1±5,1* p<0,001 p1<0,05
Тимоловая проба, Ед.	2,14±0,07	5,59±0,2 p<0,001	5,89±0,2 p<0,001	3,42±0,1 p<0,001 p1<0,05	4,69±0,1* p<0,001 p1>0,05
ГГТП, Ед/л	22,5±0,9	58,07±2,4 p<0,001	59,26±2,4 p<0,001	42,1±2,3 p<0,001 p1<0,05	54,5±2,5* p<0,001 p1>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	15,12±0,2	22,81±0,7 p<0,001	23,02±0,6 p<0,001	19,01±0,8 p<0,001 p1>0,05	21,05±0,9 p<0,001 p1>0,05
Альбумин, %	61,44±0,7	51,99±0,7 p<0,001	50,02±0,4 p<0,001	52,35±0,5 p<0,01 p1>0,05	51,14±0,7 p<0,01 p1>0,05
Гамма-глобулин, %	16,11±0,1	22,69±0,4 p<0,001	23,54±0,3 p<0,001	22,67±0,3 p<0,01 p1>0,05	21,36±0,4 p<0,01 p1>0,05
Общий белок, г/л	73,25±0,7	72,31±0,51 p>0,05	65,25±0,14 p>0,05	71,5±0,9 p>0,05 p1>0,05	70,3±0,7 p>0,05 p1>0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,05	4,16±0,07 p>0,05	4,89±0,05 p>0,05	4,49±0,1 p>0,05 p1>0,05	4,88±0,3 p>0,05 p1>0,05

Примечание: здесь и далее p - достоверность различий по сравнению с показателями здоровых лиц, p₁ - достоверность различий до и после завершения терапии.

* - достоверность различий между генотипами до и после терапии.

Таблица 3

Показатели липидного спектра у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом в зависимости от генотипа вируса до и через 24 недели после завершения ПВТ (M±m)

Показатели	Здоровые	До лечения (РНК+)		После лечения (РНК-)	
		Генотип			
		1b	3a	1b	3a
Холестерин общий, ммоль/л	4,23±0,06	5,83±0,08 p<0,001	5,63±0,09 p<0,001	5,88±0,09 p<0,01 p1>0,05	5,23±0,09* p<0,01 p1<0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,44±0,02	3,35±0,02 p<0,001	3,45±0,05 p<0,001	3,51±0,07 p<0,01 p1>0,05	2,96±0,04* p<0,01 p1<0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,34±0,02	0,7±0,01 p<0,001	0,8±0,01 p<0,001	0,73±0,02 p<0,01 p1>0,05	1,11±0,01* p<0,01 p1<0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	2,04±0,08	3,4±0,08 p<0,001	3,8±0,09 p<0,001	3,25±0,07 p<0,01 p1>0,05	2,89±0,04* p<0,01 p1<0,05

Эходенситометрические характеристики печени у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом в зависимости от генотипа вируса до и через 24 недели после завершения ПВТ (M±m)

Показатели	Здоровые	До лечения (РНК+)		После лечения (РНК-)	
		Генотип			
		1b	3a	1b	3a
Коэффициент плотности: в зоне А	0,90±0,19	2,22±0,22 p<0,001	2,27±0,31 p<0,001	2,31±0,27 p<0,001 p1>0,05	1,61±0,24* p<0,001 p1<0,05
в зоне Б	0,55±0,10	0,74±0,08 p<0,001	0,71±0,06 p<0,001	0,70±0,05 p<0,001 p1>0,05	0,60±0,04* p<0,001 p1<0,05
Индекс затухания ультразвука	42,76±5,79	65,5±5,54 p<0,001	64,2±4,89 p<0,001	63,1±3,56 p<0,001 p1>0,05	55,8±4,14* p<0,001 p1<0,05

Заключение

Анализ биохимических и ультразвуковых показателей у больных ХГС с липидным дистресс-синдромом до и после проведенной ПВТ позволил сделать следующие выводы: 1. Жировой гепатоз у больных ХГС развивается на фоне дислипидемии, сопровождается каскадом метаболических нарушений печени, типичных для ХГС и липидного дистресс-синдрома, являясь отягощающим фактором для течения хронического процесса в печени. 2. Степень выраженности жирового гепатоза не зависит от генотипа вируса, но ПВТ приводит к уменьшению степени выраженности жировой инфильтрации печени у больных ХГС с 3a генотипом.

Список литературы

1. Бацков С.С. Клинико-инструментальная диагностика неопухолевых заболеваний гепатобилиарной системы // Дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 1996. – 443 с.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Многофакторный генез жировой болезни печени. Гепатологический форум. – 2006. – № 3. – С. 4-10.
3. Константинов Д. Ю. Клиническая характеристика и особенности нарушения липидно-

го обмена у больных хроническим гепатитом С с холестерозом желчного пузыря // Казанский медицинский журнал. – 2007 – № 4. – С.310-313.

4. Сильвестрова С.Ю. Особенности липидного обмена при вирусном гепатите С // Гепатология. – 2003. – № 1. – С.16-18.

5. Сологуб Т.В., Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Эффективность иммуномодуляторов в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов. В кн.: Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2007. – С. 158-163.

6. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М., ВУНМИЦ МЗРФ. – 2015. – 384 с.

7. Dharancy S., Malapel M., Perlemuter G., Roskams T., Cheng Y., Dubuquoy L., Podevin P., Conti F., Canva V., Philippe D. et al. Impaired expression of the peroxisome proliferator-activatedreceptor alpha during hepatitis C virus infection // Gastroenterology. – 2005. – 128. – P.334–342.

8. Leandro G., Mangia A., Hui J., Fabris P., Rubbia-Brandt L., Colloredo G., Adinolfi L.E., Asselah T., Jonsson J.R., Smedile A. et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data // Gastroenterology. – 2006. – 130. – P.1636–1642.