
ИСХОДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА, ЭЛАСТИЧНОСТИ ПЕЧЕНИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (ХГС) ПЕГ-ИФН α 2b И РИБАВИРИНОМ

П.П. Огурцов, Н.В. Мазурчик, О.О. Хафисова,
Т.С. Поликарпова

Кафедра госпитальной терапии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
*ул. Трофимова, 26, стр. 2, городская клиническая больница № 53,
Москва, Россия, 115432*

Хронический гепатит С — одна из наиболее распространенных в мире инфекций, передающихся через кровь, которая является одной из главных причин цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, инвалидизации и преждевременной смерти. Актуальной проблемой представляется возможное влияние нарушений липидного обмена на исходы ПВТ (противовирусной терапии). Эффекты гиперхолестеринемии на течение хронической HCV-инфекции и результаты ПВТ изучены мало и представляют научно-практическое значение. Не исследовано влияние стадии фиброза печени на уровень холестерина. Проанализированы истории болезни 144 взрослых (старше 18 лет) пациентов с ХГС, впервые проходивших ПВТ ПегИФН α 2b и рибавирином в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН (РФ, Москва) в 2008—2011 гг. Среди них низкая степень фиброза или его отсутствие по данным фибросканирования отмечалась у 77 пациентов, выраженный фиброз — у 67. Исходный уровень общего холестерина (ОХ) значительно не различался в обеих группах. Уровень исходного ОХ был достоверно выше у пациентов с выздоровлением — формированием устойчивого вирусологического ответа (УВО) — независимо от степени фиброза печени. В группе пациентов с низким фиброзом обращало на себя внимание значимое повышение уровня ОХ в случае регистрации выздоровления. В группе пациентов с выраженным фиброзом подобной связи не отмечено. Таким образом, исходная гиперхолестеринемия — положительный, независимый от уровня фиброза, предиктор ответа на стандартную ПВТ.

Ключевые слова: хронический гепатит С, гиперхолестеринемия, предикторы ответа на противовирусную терапию.

Хронический гепатит С (ХГС) — одна из наиболее распространенных в мире инфекций, передающихся через кровь, и является одной из главных причин цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), инвалидизации и пересадки печени [1]. Лечение ХГС направлено на эрадикацию вируса, предотвращение развития ЦП и ГЦК и, в конечном итоге, — на увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Терапия эффективна только у 50—80% пациентов, часто сопровождается серьезными побочными эффектами, дорогостояща [2]. В связи с этим изучение так называемых предикторов позитивного или негативного ответа на проводимую противовирусную терапию (ПВТ) является актуальной научно-практической задачей. В частности, малоизученной остается роль нарушений липидного обмена на исходы противовирусной терапии (ПВТ).

Малое число клинических исследований не позволяет сделать однозначных выводов, тем более что около половины обследованных больных имели перед началом ПВТ высокую степень фиброза (F3 или F4), что может отражаться на липидном профиле [3, 4, 5, 6]. Сообщения на тему липидного профиля и исходов

ПВТ носят единичный характер, не разработаны критерии влияния исходного состояния липидного обмена на результат ПВТ. Влияние гиперхолестеринемии на течение хронической HCV-инфекции и результаты ПВТ практически не изучено. Не исследовано влияние показателей эластичности (стадии фиброза) печени на уровень холестерина.

Целью исследования явилось изучение влияния исходного уровня эластичности печени и общего холестерина (ОХ) на формирование устойчивого вирусологического ответа (УВО) при проведении противовирусной терапии (ПВТ) ХГС пегинтерфероном- $\alpha 2b$ (Пег-ИФН $\alpha 2b$) и рибавирином (РБВ).

Материалы и методы. В исследование вошли 144 пациента старше 18 лет с ХГС (обнаружение РНК HCV в сыворотке крови на протяжении более 3 месяцев), впервые получавших комбинированное лечение Пег-ИФН $\alpha 2b$ и РБВ в Центре изучения печени медицинского факультета РУДН (РФ, Москва) с 2008 по 2011 гг. Из исследования исключались больные, у которых имелись дополнительные этиологические факторы поражения печени: этаноловый и лекарственный фактор, коинфекция HBV, ВИЧ, болезнь Вильсона—Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз. Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени фиброза по данным эластометрии (Fibroscan) с целью исключить изменения уровня холестерина, связанные с выраженным фиброзом (F3-F4 по шкале METAVIR). Первая группа — пациенты со стадией фиброза F0-F1, F1-F2 — 53% ($n = 77$) и вторая группа — пациенты со стадиями F3, F3-F4, F4 — 47% ($n = 67$), согласно классификации V. de Ledinghen [7]. Пациентам измерялся уровень ОХ до начала ПВТ, на момент окончания лечения и спустя 24 недели после завершения ПВТ. УВО регистрировался как неопределяемая вирусемия (чувствительность < 50 МЕ/мл, тест Cobas Amplicor HCV Monitor, версия 2.0; Roche, США) спустя 24 недели после завершения ПВТ. Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов, пороговым уровнем ОХ считался показатель ≥ 5 ммоль/л. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica версии 6,0 для Windows.

Результаты. Среди 144 пациентов с ХГС отсутствие или низкая степень фиброза имелись у 77 (53%), выраженный фиброз был выявлен у 67 (47%) пациентов (рис. 1).



Рис. 1. Распределение пациентов с ХГС ($n = 144$) в зависимости от степени фиброза печени (Fibroscan)

Проводился анализ зависимости УВО от уровня исходного ОХ. У пациентов с $ОХ \geq 5$ ммоль/л ($n = 95$) УВО достигнут у 88%; у пациентов с $ОХ < 5$ ммоль/л ($n = 49$) — лишь у 47% ($p = 0,0001$).

Не выявлено связи между уровнем ОХ и степенью фиброза печени. Так, у пациентов с F0-F2 уровень ОХ до начала ПВТ составил $4,7 \pm 0,19$ ммоль/л, а у пациентов с выраженным фиброзом F3-4 (по данным эластометрии) — $4,4 \pm 0,9$ ммоль/л; $p = 0,44$ (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость уровня общего холестерина от исходной степени фиброза печени, оцениваемой при эластометрии (фибросканировании)

Показатель	Пациенты с ХГС, $n = 144$	
	фиброз F0-F2 (METAVIR), $n = 77$	фиброз F3-F4 (METAVIR), $n = 67$
Исходный уровень ОХ до начала ПВТ, ммоль/л	$4,7 \pm 0,19$	$4,4 \pm 0,9$

Уровень исходного ОХ у пациентов с F0-F2 был значимо выше в случае формирования УВО, чем у не ответивших на лечение ($6,2 \pm 0,21$ и $3,2 \pm 0,18$ ммоль/л, соответственно) $p = 0,0003$. У пациентов с F3-F4 наблюдалась аналогичная связь: уровень исходного ОХ был значимо выше у пациентов, достигших УВО, по сравнению с недостижими излечения — $6,35 \pm 0,31$ vs $3,4 \pm 0,59$ ммоль/л, $p = 0,0001$.

Обращало на себя внимание, что в группе пациентов с F0-F2, достигших УВО, средний уровень ОХ значимо возрос спустя 24 нед. с момента окончания ПВТ. До начала ПВТ средний уровень ОХ составил $6,2 \pm 0,21$ ммоль/л, на момент констатации УВО — $7,14 \pm 0,25$ ммоль/л $p = 0,0004$, тогда как на момент окончания ПВТ значимого по сравнению с исходным изменения уровня ОХ не отмечалось — $6,2 \pm 0,21$ vs $6,6 \pm 0,3$ ммоль/л, $p = 0,77$.

В группе не ответивших на лечение значимого изменения среднего уровня ОХ не отмечалось (средний уровень ОХ до начала ПВТ $3,2 \pm 0,18$ ммоль/л, после ПВТ — $4,01 \pm 0,33$ ммоль/л, $p = 0,63$). В группе пациентов с выраженным фиброзом подобной связи не выявлено ни у пациентов, достигших УВО ($6,35 \pm 0,31$ vs $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л, $p = 0,88$), ни у пациентов, у которых сохранялась вирусемия ($3,4 \pm 0,59$ vs $3,1 \pm 1,6$ ммоль/л, $p = 0,51$) (табл. 2).

Таблица 2

Изменение уровня общего холестерина в зависимости от УВО

Показатель	Пациенты с ХГС, $n = 144$			
	фиброз F0-F2 (METAVIR), $n = 77$		фиброз F3-F4 (METAVIR), $n = 67$	
	ответчики, 72% ($n = 56$)	неответчики, 28% ($n = 21$)	ответчики, 58% ($n = 39$)	неответчики, 42% ($n = 28$)
Исходный уровень ОХ, ммоль/л	$6,2 \pm 0,21$	$3,2 \pm 0,18$	$6,35 \pm 0,31$	$3,4 \pm 0,59$
Уровень ОХ при окончании лечения, ммоль/л	$6,6 \pm 0,3$	$4,33 \pm 0,25$	$7,08 \pm 0,37$	$3,72 \pm 0,39$
Уровень ОХ, спустя 24 недели после лечения, ммоль/л	$7,14 \pm 0,25$	$4,01 \pm 0,33$	$6,6 \pm 0,4$	$3,1 \pm 1,6$

Обсуждение результатов и выводы. Из полученных данных следует, что исходный уровень ОХ, возможно, не зависит от степени фиброза у пациентов

с ХГС. Половину всех пациентов составили пациенты с выраженным фиброзом — 47%. Исходный уровень ОХ значимо не различался в обеих группах.

Наши наблюдения согласуются с данными литературы [3, 4, 5, 6], свидетельствующими о том, что исходно высокий уровень общего холестерина является положительным предиктором излечения — УВО. У пациентов, ответивших на лечение, уровень исходного ОХ был значимо выше, независимо от степени фиброза печени. В группе пациентов с низким фиброзом обращало на себя внимание значимое повышение уровня ОХ в случае регистрации устойчивого вирусологического ответа (УВО). В группе пациентов с выраженным фиброзом подобной связи не отмечалось.

На стадиях вирусного поражения печени, предшествующих клинически явному циррозу, уровень ОХ не зависит от степени фиброза. При этом исходно высокий уровень ОХ является положительным предиктором излечения ХГС комбинацией Пег-ИФН α 2b и рибавирина (88% vs 47%, $p = 0,0001$).

Повышение уровня ОХ к моменту окончания лечения может предсказывать низкий риск рецидива инфекции. Так, у пациентов с отрицательной РНК на момент окончания ПВТ уровень ОХ был значимо выше в группе с УВО по сравнению с недостижими УВО: среди пациентов с отсутствием или умеренной степенью фиброза уровень ОХ составлял $6,6 \pm 0,3$ vs $4,33 \pm 0,25$ ($p = 0,0023$), аналогичная связь прослеживалась у пациентов с выраженным поражением печени — $7,08 \pm 0,37$ vs $3,72 \pm 0,39$ ($p = 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Hoofnagle J.H., Hepatitis C. The clinical spectrum of disease // Hepatology. — 1997. — 26. — Suppl 1. — P. 15—20.
- [2] Mark S Sulkowski, Cuper C., Huyady B., Jia J., Ogurtsov P., Peck-Radosavljevic M., Shiffman M.L., Yurdaydin C., Dalgard O. Magement of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C // Nature reviews Gastroenterology and Hepatology. — 2011. — Vol. 8. — P. 212—223
- [3] Gopal K., Johnson T.C., Gopal S., Walfish A., Bang C.T., Sudwandhi P. Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment // Hepatology. — 2006. — 44. — P. 335—340.
- [4] Jaeckel E., Zehnter E., John C., Lutz T., Schmidt W., Link R., Geyer P., Teuber G., Stern M., Bruch H.R., Hey K.H., Heyne R., Moeller B., Bellmann G., Schober A., Stoll S., Manns M.P. Clinical markers of the metabolic syndrome are associated with HCV genotype 1 infection and are strong negative predictors of early virological response // EASL: poster presentations. — 2010.
- [5] Corey K., Kane E., Munroe E. Blood cholesterol may increase after successful hepatitis C treatment // Hepatology. — 2009. — 50 (4). — P. 1030—1037.
- [6] Economu M., Mollionos H., Filis S., Baltayiannis G., Christou L., Elisaf M., Tsianos E.J. Baseline cholesterol is accotiated with response to antiviral therapy chronic hepatitis C // J. Gastroenterol and Hepatol. — 2008. — 23. — 58691 — 421.
- [7] de Ledinghen V., Vergniol J. Transient elastography (Fibroscan) // Gastroenterology Clin Bio. — 2008. — 32 (6 Suppl 1). — P. 58—67.

**INFLUENCE OF BASAL LEVEL
OF THE GENERAL CHOLESTEROL ON EFFICACY
OF ANTIVIRAL THERAPY OF THE CHRONIC HEPATITIS
WITH PEG-INTERFERON- α 2B AND RIBAVIRIN**

**P.P. Ogurtsov, N.V. Mazurchik, T.S. Polikarpova,
O.O. Khafisova**

Department of Hospital Medicine and Center for Liver Research
Medical Faculty

People's Friendship University of Russia

Trofimov str., 26, Municipal Hospital № 53, Moscow, Russia, 109432

Chronic hepatitis C — one of the most widespread bloodborne infections in the world, which represents an important problem as one of the frequent causes of disability of young patients and indications to liver transplantation. One of the less studied, but extremely actual problems is eventual influence of the lipid exchange disturbances on the results of combined antiviral therapy. Influence of hypercholesterinemia on chronic HCV-infection and results of antiviral therapy are not studied enough and have certain scientific and practical value. 144 adults (> 18 years) with HCV-infection, who have passed their first course of antiviral therapy with PegIFN α -2b and ribavirin were surveyed. Low degree of fibrosis (measured by elastography, Fibroscan) or its absence was revealed in 77 patients while 67 patients had the significant fibrosis. Basal level of general cholesterol significantly did not differ in both groups. The level of general cholesterol was significantly above in convalescents despite of liver fibrosis degree. Patients with low fibrosis had significantly high level of general cholesterol in case of sustained viral response (SVR). Contrary in group of patients with the significant fibrosis the similar relations did not detected. Therefore, the baseline hypercholesterinemia is positive, irrespective of fibrosis degree, predictor of SVR.

Key words: chronic hepatitis C, hypercholesterinemia, predictors of sustained viral response to antiviral therapy.