

В настоящее время основной причиной развития хронических заболеваний печени является инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV) [3, 7]. Актуальность и социальная значимость этого заболевания обусловлена, как правило, бессимптомным течением, высоким риском хронизации инфекционного процесса и развитием в исходе заболевания цирроза или первичного рака печени [5].

В последние годы исследователи все чаще стали подчеркивать важную роль в патогенезе хронического гепатита С (ХГС) специфического стеатоза печени. Представляют интерес и сведения о связи жировой дистрофии печени (ЖДП) у больных ХГС с некоторыми генотипами HCV, в частности 3а [8]. До настоящего времени отсутствуют данные о неинвазивных маркерах специфического печеночного стеатоза. Очевидна и практическая значимость работ, посвященных изучению влияния жировой дистрофии гепатоцитов на эффективность комбинированной противовирусной терапии (КПТ) ХГС. Тем не менее, данные научной литературы по этим вопросам носят фрагментарный и достаточно противоречивый характер.

Современное этиопатогенетическое лечение ХГС базируется на сочетанном использовании препаратов α -интерферона и рибавирина [4], целью которого является получение устойчивого вирусологического ответа (УВО), предотвращение развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. В конечном итоге, это должно обеспечить увеличение продолжительности жизни пациентов и повышение ее качества [1, 9, 10]. Однако в ряде случаев эффективность КПТ оказывается весьма низкой [2]. Речь идет в частности о больных с наличием специфического стеатоза печени. Последний, как известно, негативно сказывается на эффективности противовирусного лечения ХГС. В связи с этим, использование у этих лиц наряду с КПТ, средств, способных нивелировать или даже устранять ЖДП, представляется актуальной.

Цель исследования – изучить клинико-патогенетическую роль специфической жировой дистрофии печени у больных ХГС и оптимизировать на этой основе проводимую этим лицам КПТ.

Материал и методы исследования

Первоначально под наблюдение было взято 242 пациента с ПЦР-положительным ХГС, в возрасте от 18 до 54 лет включительно. Соотношение лиц мужского и женского пола оказалось равным соответственно 67,3% и 32,7%. Ранее больные ХГС не получали какого-либо противовирусного лечения. В группу сравнения вошли 36 практически здоровых человек.

После первоначально проведенных клинико-инструментальных исследований пациенты с избыточной массой тела (ожирением), метаболическим синдромом, сахарным диабетом, гипертонической и коронарной болезнями; регулярно потреблявшие алкоголь и наркотики, принимавшие препараты глюкокортикостероидных или половых гормонов, страдавшие циррозом печени и другими заболеваниями гепатобилиарной зоны, а также лица старше 44 лет в количестве 48 человек были в дальнейшем из исследования исключены. Таким образом, число оставшихся больных, включенных в исследование, составило 194 человека.

В клинической картине у наблюдавшихся больных ХГС отмечались умеренно выраженные астенический и диспептический синдромы (64,9% и 55,0% соответственно). Гепатомегалия была выявлена у 93 пациентов (47,9%). Спленомегалия обнаружена в 2,6% случаев.

Повышение активности сывороточной АлАТ обнаружено у 52,1% пациентов.

У всех больных в крови регистрировались структурные и неструктурные антитела к HCV класса IgG и РНК HCV. У большинства больных (n=173) было проведено и генотипирование HCV. Характер распределения генотипов возбудителя у наблюдавшихся нами больных ХГС был следующим: 1а – 11 человек (6,4±1,9%), 1b – 110 (63,6±3,7%), 2а

– 11 (6,4±1,9%), 3a и 3a+1b – 39 (22,5±3,2%), 2a+1b – 2 (1,1±0,8%). Минимальная вирусная нагрузка ($<3 \times 10^5$ МЕ/мл) отмечалась у 41 человека, умеренная (от 3×10^5 до 6×10^5 МЕ/мл) – у 121 и выраженная ($>6 \times 10^5$ МЕ/мл) – у 11 человек.

Морфогистологическое исследование биоптатов печени у 173 из 194 (%) больных ХГС позволило определить степень активности и стадию инфекционного процесса в печени. Наиболее часто регистрировалась умеренная степень активности (52%) и реже – слабая (28,9%) и минимальная (19,1%).

Фиброз отсутствовал у 39,9% больных. В 45,1% случаев регистрировался F₁ и F₂, в 12,7% – F₃ и лишь в 1,7% – F₄.

Кроме того, у 39,3% пропунктированных пациентов, помимо характерных воспалительно-некротических и фибротических изменений, были выявлены и признаки ЖДП. Поскольку из числа обследованных лиц еще на предварительном этапе были исключены те, у кого имелись фоновые и сопутствующие заболевания, способные приводить к отложению жира в печени, то выявленная у обследованных нами больных ХГС жировая дистрофия гепатоцитов имела, как и следовало ожидать, исключительно мелкокапельный характер различной степени выраженности. Это позволяло предполагать, что она имеет, вероятнее всего, специфический характер, то есть так или иначе обусловлена влиянием HCV.

После проведенной КПП повторное морфогистологическое исследование биоптатов было проведено у 49 пациентов ХГС.

У наблюдавшихся нами больных ХГС дистрофические и инфильтративные изменения печени явно преобладали над некротическими (табл.1).

Таблица 1. **Морфогистологические изменения печени у больных ХГС**

Морфогистологические признаки	Количество больных ХГС	
	абс.	%
1. Гидропическая дистрофия гепатоцитов	156	90,2
2. Вакуолярная дистрофия гепатоцитов	104	60,1
3. Лимфо-гистиоцитарная инфильтрация портальных трактов:	173	100,0
- слабовыраженная	39	22,5
- умеренная	78	45,1
- выраженная	56	32,4
4. Внутридольковые фокальные некрозы гепатоцитов	54	31,2
5. Порто-перипортальные некрозы:	134	77,5
- слабовыраженные (единичные)	72	41,6
- умеренно выраженные	62	35,8
6. Проллиферация эпителия желчных протоков	67	38,7
7. Проллиферация клеток Купфера	117	67,6
8. Жировая дистрофия гепатоцитов	68	39,3

Для сравнительного изучения количественного содержания липидов плазмы у больных ХГС с наличием (n=45) и отсутствием (n=84) ЖДП кровь брали из кубитальной вены в утренние часы, при этом, пациентам необходимо было соблюдать безжировую диету в течение 3-х суток и за 12 часов до забора крови ничего не есть. Для определения компонентов липидного спектра (общий холестерин, общие липиды, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности) использовали прибор для акустического безреагентного определения белкового липидного спектра сыворотки крови БИОМ 01 (производства ЗАО «БИОМ», Нижний Новгород).

Уровень свободнорадикального окисления мы оценивали по содержанию

малонового диальдегида (МДА) в плазме крови. Его количество определяли калориметрическим способом по Стальной.

О состоянии антиоксидантной системы крови мы судили, определяя в эритроцитах активность супероксиддисмутазы (СОД) по методу Misra H. и Fridovich J. и каталазы, используя калориметрический способ Королюк.

Кроме того, у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП исследовалась терапевтическая эффективность отечественного препарата глицирризиновой кислоты – фосфоглива [6] в сочетании с КПТ. В состав последней входили препараты альфа-ИФН (пегилированные и короткодействующие) и рибавирина, назначаемые в стандартных дозировках. Из 68 больных с морфогистологическими признаками стеатоза печени лишь у 56 оказалось возможным по ряду объективных и субъективных причин провести КПТ. Именно эти лица и были рандомизированы на две подгруппы. Пациенты первой из них (n=29) в течение 6-12 месяцев (в зависимости от генотипа HCV) получали КПТ. Больным второй группы (n=27) в эти же сроки, помимо КПТ, вводили фосфоглив внутривенно струйно в виде растворенного в 10,0 мл апиrogenной воды 2,5 г сухого лиофилизированного порошка 1 раз в три дня. В промежуточные два дня этот же препарат пациенты принимали перорально по 200 мг 4 раза в день.

Из 105 больных ХГС, у которых отсутствовали морфогистологические признаки ЖДП, КПТ смогли получить 80 человек, в том числе 40 – вместе с фосфогливом.

Эффективность проводимого лечения оценивали по инволюции клинических проявлений заболевания, нормализации активности сывороточной АЛТ, исчезновению в крови РНК HCV, регрессу воспалительно-некротических, фибротических и жиродистрофических процессов в печени.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета StartView, Microsoft Exel. В ряде случаев проводили корреляционный анализ по методу квадратов Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ липидограмм не выявил, что сколько-нибудь существенных отличий исследованных показателей липидного обмена крови у больных ХГС и практически здоровых людей (ПЗЛ) отсутствуют (табл. 2).

Таблица 2. Количественные показатели липидного обмена крови у больных ХГС и у ПЗЛ ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	Количественные показатели липидного обмена крови				
	Общие липиды (г/л)	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (г/л)	Липопротеиды (ммоль/л)	
				Низкой плотности	Высокой плотности
Больные ХГС (n=129)	6,5±0,2	4,6±0,2	1,1±0,1	3,6±0,2	1,6±0,1
Практически здоровые лица (n=36)	6,4±0,1	4,3±0,2	1,2±0,1	3,5±0,1	1,4±0,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

При исследовании показателей прооксидантно-антиоксидантной системы (ПАС) (табл. 4) было установлено, что уровень малонового диальдегида (МДА) плазмы крови у больных ХГС достоверно повышается, составляя в среднем 5,6±0,1 ммоль/л против

3,6±0,3 ммоль/л в норме (p<0,001).

Что касается ферментов, участвующих в антиоксидантной защите, то, как видно на табл. 3, их «поведение» при ХГС имело разнонаправленный характер. Если активность СОД в эритроцитах достоверно снижалась, то – каталазы, наоборот, повышалась.

Таблица 3. Средние величины (X±m) показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови у больных ХГС и у ПЗЛ

Группы обследованных	МДА плазмы (ммоль/л)	Каталаза эритроцитов (ед/мл×мин)	СОД эритроцитов (Еа/мл)
Больные ХГС (n=129)	5,6±0,1	51,3×10 ⁴ ±2,4×10 ⁴	120,0±2,7
Практически здоровые лица (n=36)	3,6±0,3	23,3×10 ⁴ ±3,9×10 ⁴	163,8±5,7
p	<0,001	<0,001	<0,001

При проведении сравнительного исследования показателей липидного обмена и прооксидантно-антиоксидантной системы крови у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП (табл. 4 и 5) достоверных отличий в сравниваемых группах установлено не было (во всех случаях p>0,05).

Таблица 4. Сравнительные исследования показателей липидного обмена крови у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП (X±m)

Группы больных ХГС	Показатели липидного обмена крови				
	Общие липиды (г/л)	Общий холестерин (ммоль/л)	Триглицериды (г/л)	Липопротеиды (ммоль/л)	
				Низкой плотности	Высокой плотности
С наличием ЖДП (n=45)	6,7±0,3	4,5±0,3	1,1±0,2	3,4±0,2	1,7±0,2
С отсутствием ЖДП (n=84)	6,3±0,2	4,8±0,2	1,0±0,1	3,7±0,3	1,5±0,1
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 5. Сравнительные исследования показателей прооксидантно-антиоксидантной системы крови у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП (X±t)

Группы больных ХГС	Показатели прооксидантно-антиоксидантной системы крови		
	МДА плазмы (ммоль/л)	Каталаза эритроцитов (ед/мл×мин)	СОД эритроцитов (Еа/мл)
С наличием ЖДП (n=45)	5,8±0,2	48,9×10 ⁴ ±4,7×10 ⁴	123,5±3,1
С отсутствием ЖДП (n=84)	5,4±0,2	54,8×10 ⁴ ±5,0×10 ⁴	116,9±5,4
p	>0,05	>0,05	>0,05

Анализ полученных данных позволил прийти к выводу, что исследованные биохимические показатели липидного обмена и прооксидантно-антиоксидантной системы крови в силу отсутствия диагностической информативности вряд ли могут быть

использованы в качестве неинвазивных маркеров специфического для ХГС стеатоза печени. В связи с этим, при выполнении следующего фрагмента нашей работы для верификации ЖДП у больных ХГС мы использовали лишь результаты прижизненного морфогистологического исследования печени.

Уделяя повышенное внимание пациентам, у которых регистрировалась ЖДП той или иной степени выраженности, мы попытались установить возможную связь между генотипом HCV и частотой развития у них жировой дистрофии гепатоцитов.

Однако, как видно на табл. 6. никакой статистически значимой разницы в частоте встречаемости разных генотипов HCV у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП установлено не было (во всех сравниваемых случаях $p > 0,05$).

Таблица 6. Частота выявления генотипов HCV у больных ХГС с наличием и отсутствием ЖДП

Группы больных ХГС	Относительное число больных ХГС с различными генотипами HCV (%)				
	1a	1b	2a	3a и 3a+1b	2a+1b
1. Без признаков ЖДП (n=105)	6,7±2,4	60,0±4,8	6,7±2,4	24,8±4,2	1,9±1,3
2. С наличием специфической ЖДП (n=68)	5,9±2,9	69,1±5,6	5,9±2,9	19,1±4,8	0±1,5
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

На следующем этапе работы нами было проведено сравнительное изучение эффективности КПТ в двух группах больных ХГС с наличием и с отсутствием ЖДП.

Было установлено, что если до начала проведения КПТ РНК HCV определялась у всех больных обеих групп, то сразу по ее завершению вирусологический ответ, т.е. исчезновение из крови генома возбудителя, был получен у 78,8±4,6% лиц без морфогистологических признаков ЖДП и лишь у 55,4±6,6% - с наличием ЖДП ($p < 0,01$). Через 6 месяцев после окончания КПТ выявленная закономерность продолжала сохраняться. При этом, устойчивый вирусологический ответ (УВО) регистрировался у 70,0±5,1 % больных без ЖДП и у 44,6±6,6% – с ЖДП ($p < 0,01$).

Получив достаточно убедительные свидетельства того, что наличие специфической ЖДП в значительной мере ухудшает результаты проводимой больным ХГС КПТ, мы постарались выяснить, а не может ли дополнительное назначение препарата «Фосфоглив» привести к уменьшению выраженности печеночного стеатоза и оптимизации результатов противовирусного лечения. Для проведения соответствующего оценочного исследования больные ХГС с наличием ЖДП были рандомизированы в две подгруппы. В первой из них пациенты получали стандартную КПТ, во второй - такую же КПТ, но в сочетании с фосфогливом.

Как показали проведенные исследования, если до начала лечения РНК HCV выявлялась у всех наблюдавшихся пациентов, то после завершения КПТ положительный вирусологический ответ был получен в первой из них – в 41,4±9,3% случаев, а во второй – в 70,4±8,9% ($p < 0,05$). Спустя полгода после завершения лечения УВО регистрировался соответственно у 31,0±8,7% и 59,3±9,6% больных ХГС ($p < 0,05$).

Для выяснения патогенетических механизмов оптимизирующего влияния фосфоглива на результаты КПТ у больных ХГС с ЖДП, мы предприняли еще одно исследование. На этот раз оно было направлено на изучение влияния фосфоглива на эффективность КПТ у больных ХГС, у которых отсутствовала ЖДП.

Из числа такого рода лиц также были выделены по случайному признаку две подгруппы. Пациенты первой из них (n=40) получали только КПТ, второй (n=40) –

дополнительно фосфоглив по описанной ранее схеме.

Проведенные исследования показали, что, в отличие от больных ХГС с ЖДП, частота положительного вирусологического ответа оказалась в обеих подгруппах этих пациентов статистически идентичной (табл. 7).

Таблица 7. Частота положительного вирусологического ответа на КПП в сочетании и без сочетания с фосфогливом в динамике лечения больных ХГС без ЖДП

Подгруппы больных ХГС без ЖДП	Число больных ХГС с отсутствием в крови РНК HCV		
	До лечения	После завершения лечения	Спустя 6 месяцев после окончания лечения
Получавшие только КПП (n=40)	0	30 (75,0±6,8%)	27 (67,5±7,4%)
Получавшие КПП в сочетании с фосфогливом (n=40)	0	33 (82,5±6,0%)	29 (72,5±7,1%)
p	>0,05	>0,05	>0,05

Это дает основание полагать, что положительное лечебное влияние фосфоглива связано не столько с противовирусным, сколько с липолитическим действием на печень больных ХГС.

Еще более убедительные доказательства этому мы получили при морфогистологическом мониторинге пунктатов печени, полученных у больных ХГС с ЖДП при повторной (после завершения лечения) биопсии. Так если у пациентов, лечившихся только КПП, ЖДП продолжала сохраняться после ее завершения в 48,0±10,2% случаев, то в подгруппе больных ХГС, получавших дополнительно фосфоглив, лишь – в 20,8±8,5%, т.е. более чем в два раза реже ($p < 0,05$).

Выводы

1. Показатели количественного содержания в крови таких компонентов липидного обмена как общие липиды, общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой и низкой плотности не выходят у больных хроническим гепатитом ХГС за пределы нормальных значений и не зависят от наличия или отсутствия специфической ЖДП.

2. У больных ХГС, независимо от наличия или отсутствия специфического стеатоза печени, отмечается закономерное повышение в плазме крови уровня малонового диальдегида, а в эритроцитах супероксиддисмутазы при одновременном снижении активности эритроцитарной каталазы.

3. У больных ХГС с наличием специфической ЖДП УВО на КПП достигается достоверно реже, чем у пациентов с отсутствием таковой.

4. Применение у больных ХГС с наличием морфогистологических признаков специфического стеатоза печени КПП в сочетании с фосфогливом достоверно чаще обеспечивает у получающих только КПП, инволюцию ЖДП.

5. УВО на КПП в сочетании с фосфогливом, проводимой больным ХГС с наличием специфического стеатоза печени, достигается достоверно чаще, чем при применении одной КПП.

6. Дополнительное использование фосфоглива у больных ХГС, не имеющих морфогистологических признаков специфического стеатоза печени, не способствует повышению эффективности про водимой этим больным КПП.

Список литературы

1. Баранова И. П., Афтаева Л. Н., Краснова Л. И. и др. Противовирусная эффективность различных форм интерферона в терапии хронического гепатита С // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 13-16.
2. Громова, Н.И., Богомолов Б.П. Клиническая эффективность этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 48-51.
3. Мамаев С.Н., Рамазанов Ш.Р., Буеверов А.О. и др. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2008. — № 2. — С. 28-31.
4. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 52-57.
5. Рейзис А.Р. Эпидемиологическая и клиническая характеристика HCV-инфекции у детей и подростков // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 63-67.
6. Справочник ВИДАЛЬ Лекарственные препараты в России: Справочник. — М.: АстраФармСервис, 2010. — 1728 с.
7. Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 6. — С. 12-15.
8. Abid K., De Gottardi K. An in vitro model of hepatitis virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation // J. Hepatology. 2005. № 42. P. 744-751.
9. Cheong H. R., Woo H. Y., Heo J. et al. Clinical efficacy and safety of the combination therapy of peginterferon alpha and ribavirin in cirrhotic patients with HCV infection // Korean J. Hepatol. 2010. Vol. 16. № 1. P. 38-48.
10. Wong J. B. Estimating the cost-effectiveness of ribavirin and pegylated interferon alfa-2b for chronic hepatitis // Hepatology. 2000. № 32. P. 425.