

ПОКАЗАТЕЛИ СОСТАВА ТЕЛА КАК ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Селиверстова Т. Р.,¹ Труфанова Ю. М.,² Морозов С. В.,² Исаков В. А.^{1,2}

¹ МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

² НИИ питания РАМН, Москва

Исаков Василий Андреевич

115446, Москва, Каширское шоссе, д. 21

Тел.: 8 (499) 613 0764

E-mail: vassili.isakov@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: определить прогностическую значимость индекса массы тела (ИМТ), процента жировой массы, отношения окружность талии/окружность бедер (ОТ /ОБ) при лечении хронического вирусного гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном и рибавирином.

Методы: У 65 пациентов ХГС с генотипом 1 до получения 48-недельного курса терапии пегилированным интерфероном альфа-2а (180 мкг/нед) и рибавирином (1000–1200 мг/сут) определены ИМТ, ОТ /ОБ и процент жировой массы с использованием биоимпедансометрии. Вирусная нагрузка HCV до, в процессе и после лечения определялась с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) определяли как негативный результат ПЦР спустя 24 недели после окончания курса лечения.

Результаты: УВО был достигнут у 49,2% (32/65) пациентов. Достоверных различий в ИМТ до лечения у пациентов, достигших и не достигших УВО обнаружить не удалось ($28,44 \pm 0,71$ против $29,46 \pm 0,61$; $p = 0,3$), однако у достигших УВО пациентов отмечался меньший процент жировой массы ($22,47 \pm 0,64$ vs $25,55 \pm 0,80$; $p = 0,0003$) и меньшие значения показателя ОТ /ОБ ($1,04 \pm 0,01$ vs $1,10 \pm 0,01$; $p = 0,001$).

Выводы: ИМТ до начала противовирусной терапии ХГС не имеет прогностического значения относительно ее эффективности, более важными в прогностическом отношении являются процент жировой массы в составе тела и значение показателя ОТ /ОБ, что, по-видимому, более точно отражает объем метаболически активной жировой ткани в организме.

SUMMARY

Aim of the study was to assess prognostic value of body mass index (BMI), percent of body fat (PBF) and waist hip ratio (WHR) on to efficacy of therapy of chronic hepatitis C with pegylated interferon a²a plus ribavirin.

Methods: Sixty-five chronic hepatitis C genotype 1 patients' BMI, WHR and PBF were evaluated before 48 weeks therapy with pegylated interferon a²a 180 mcg/week plus ribavirin 1000–1200 mg/day. PBF was assessed using bioelectrical impedance analysis. HCV viral load before and during the treatment was assessed by PCR. Sustained virologic response (SVR) was determined as PCR negative at week 24 after finishing the treatment course.

Results: SVR was achieved in 49.2% (32/65) of patients. There was no difference in mean BMI (28.44 ± 0.71 vs 29.46 ± 0.61 ; $p = 0.3$) between patients achieved and non-achieved SVR. However, they had lower PBF (22.47 ± 0.64 vs 25.55 ± 0.80 ; $p = 0.0003$) and WHR (1.04 ± 0.01 vs 1.10 ± 0.01 ; $p = 0.001$).

In conclusion, PBF and WHR demonstrate better prognostic value for pegylated interferon ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C.

Хронический вирусный гепатит С является широко распространенным заболеванием, нередко с прогрессирующим течением и исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Современная противовирусная терапия позволяет добиться в значительном проценте случаев элиминации вируса гепатита С из организма и вследствие этого уменьшения воспалительного процесса в печени, замедления прогрессирования гепатита в цирроз, а в ряде случаев — стабилизации фиброзных изменений в печени [1]. Тем не менее эффективность современной стандартной противовирусной терапии, включающей в себя пегилированный интерферон и рибавирин, ограничена целым рядом факторов, которые способны влиять на конечный результат терапии. К таким факторам относят прежде всего факторы, связанные с особенностями строения вируса гепатита С и его жизненного цикла в организме человека. Известно, что эффективность стандартной противовирусной терапии ниже при генотипах вируса 1 и 4 по сравнению с генотипами 2 и 3, она также ниже при высокой вирусной нагрузке по сравнению с умеренной или низкой [2].

Однако существуют факторы, связанные с макроорганизмом, которые изучались на протяжении последних лет широкого применения стандартной противовирусной терапии. Прежде всего в качестве таких факторов изучались возрастно-половые и расовые различия, выраженность фиброзных изменений в печени, сроки инфицирования вирусом гепатита С, наличие сопутствующих заболеваний, генетический статус и т. п. В отличие от факторов вируса, влияние которых на эффективность стандартной противовирусной терапии хорошо установлено, влияние факторов макроорганизма противоречиво. На сегодняшний день достаточно однородны данные, касающиеся выраженности фиброза печени, однако достоверная разница в эффективности терапии найдена между стадиями фиброза 0–1 и 4 [3], что фактически означает разницу между гепатитом и циррозом печени, то есть качественно разными заболеваниями. По остальным факторам данные весьма противоречивы. Это касается и такого фактора, как индекс массы тела (ИМТ) пациента.

В связи с этой целью нашего исследования было проанализировать эффективность стандартной противовирусной терапии у лиц с хроническим гепатитом С и выявить возможные влияния показателей состава тела пациентов на нее. Нами была предпринята попытка изучить прежде всего процентное содержание жира в организме, поскольку оно является более надежным по сравнению с ИМТ показателем тучности индивидов, так как высокие значения ИМТ могут быть связаны с увеличением мышечной массы тела и другими факторами [4].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением в течение 2006–2010 гг. находились 84 пациента с хроническим гепатитом С, которые получали стандартную противовирусную терапию. Из них нами были отобраны 65 пациентов с хроническим гепатитом С (мужчин — 48, женщин — 17, средний возраст — $46,5 \pm 12,3$ года) по следующим критериям: больные были инфицированы вирусом гепатита С с генотипом 1, они получали стандартную терапию в виде комбинации пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина, все они завершили полный курс терапии в течение 48 недель. Такие критерии были определены с целью сделать группу пациентов более гомогенной и исключить влияние других, ранее установленных факторов на результат терапии. В частности, генотипа вируса, различной дозы интерферона (пегилированный интерферон альфа-2а применяется в одинаковой дозе независимо от массы тела пациента), досрочного прекращения курса терапии.

Эффектом терапии полагался устойчивый вирусологический ответ (УВО), при котором спустя 24 недели после окончания курса лечения вирус гепатита С не определялся в крови пациентов методом полимеразной цепной реакции. Больным до начала терапии также определялась вирусная нагрузка методом количественной ПЦР. Ввиду периода выполнения исследования все результаты, полученные этим методом, выражены в копиях вирусных частиц на мл, поскольку у части пациентов невозможно было выполнить перерасчет в МЕ/мл в связи с отсутствием информации о коэффициенте пересчета для конкретного оборудования и тест-системы.

При выполнении антропометрии определяли массу тела (МТ), рост, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ). Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс ОТ /ОБ. ИМТ вычисляли по формуле Кетле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{ФМТ (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Исследования состава тела больных проводились методом биоимпедансометрии по стандартной методике с помощью программного обеспечения ABC01–036 анализатора ABC-01 фирмы «МЕДАСС» (Россия). Исследование проводилось не ранее чем через 2 часа после приема пищи в положении больного лежа на спине. На кожу тыльной поверхности правой кисти и стопы наклеивались по два одноразовых электрода, к которым прикреплялись клеммы прибора. Руки, туловище и ноги не соприкасались. Использовалась схема измерения от запястья до щиколотки по одной стороне тела. Принцип работы основан на измерении электрического сопротивления тканей на низкой (20 кГц) и высокой (500 кГц) частотах, что позволяет наблюдать длительное время тренды импедансных оценок как в абсолютном выражении (литры, килограммы),



так и в относительном (проценты к соответствующим должным величинам) [4].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследуемой группе пациентов противовирусная терапия оказалась эффективной у 32/65 (49,2%) пациентов, у которых был достигнут УВО. Достоверно чаще УВО достигался у лиц с вирусной нагрузкой меньше $2,0 \times 10^6$ копий/мл, нежели у лиц с большей вирусной нагрузкой до начала терапии (21/32 против 12/33, $p = 0,03$). Число женщин в подгруппах с УВО и без такового не различалось (10/32 против 7/33, $p = 0,52$). Характеристики состава тела по данным антропометрии и биоимпедансометрии в подгруппах пациентов, у которых терапия оказалась эффективной и у которых она эффекта не оказала (устойчивый вирусологический ответ не наступил), приведены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, средние показатели ИМТ в подгруппах не различались, но при этом они были выше нормальных значений, то есть большинство пациентов в каждой

группе имели повышенную массу тела или ожирение. При сравнении подгрупп по числу лиц с ИМТ $\leq 24,9$ они достоверно не различались (6/32 против 2/33, $p = 0,14$), равно как и по числу лиц с ИМТ ≥ 35 (2/32 против 6/33, $p = 0,25$). При детальном анализе распределения ИМТ в подгруппах также оказалось, что достоверных различий в подгруппах с различным ИМТ нет (рис. 1). Все это говорит о том, что ИМТ сам по себе при прогнозировании эффективности противовирусной терапии до лечения мало что значит.

Напротив, нам удалось продемонстрировать достоверные различия между средними значениями процента жировой ткани и отношения ОТ/ОБ между подгруппами больных, достигших и не достигших УВО. Детальный анализ распределения процента жировой ткани показал, что оно находится в тесной взаимосвязи с УВО (рис. 2). Как видно из данных, представленных на рис. 2, увеличение процента жировой ткани связано с УВО обратной зависимостью. У всех 4 пациентов с долей жировой ткани менее 18% наступил УВО, при этом он наблюдался у 62% больных с долей жировой ткани 18–24,9% и всего лишь у 31% пациентов с долей жировой ткани в составе тела более 25%.

Отношение ОТ/ОБ является маркером абдоминального ожирения и в норме для мужчин должно

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА ТЕЛА ПАЦИЕНТОВ С УВО И БЕЗ УВО ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ТЕЧЕНИЕ 48 НЕДЕЛЬ, $M \pm m$			
Показатель	УВО ($n = 32$)	Без УВО ($n = 33$)	p
ИМТ (кг/м ²)	$28,44 \pm 0,71$	$29,46 \pm 0,61$	0,3
% жировой ткани	$22,47 \pm 0,64$	$25,55 \pm 0,8$	0,0003
ОТ/ОБ	$1,04 \pm 0,01$	$1,10 \pm 0,01$	0,001

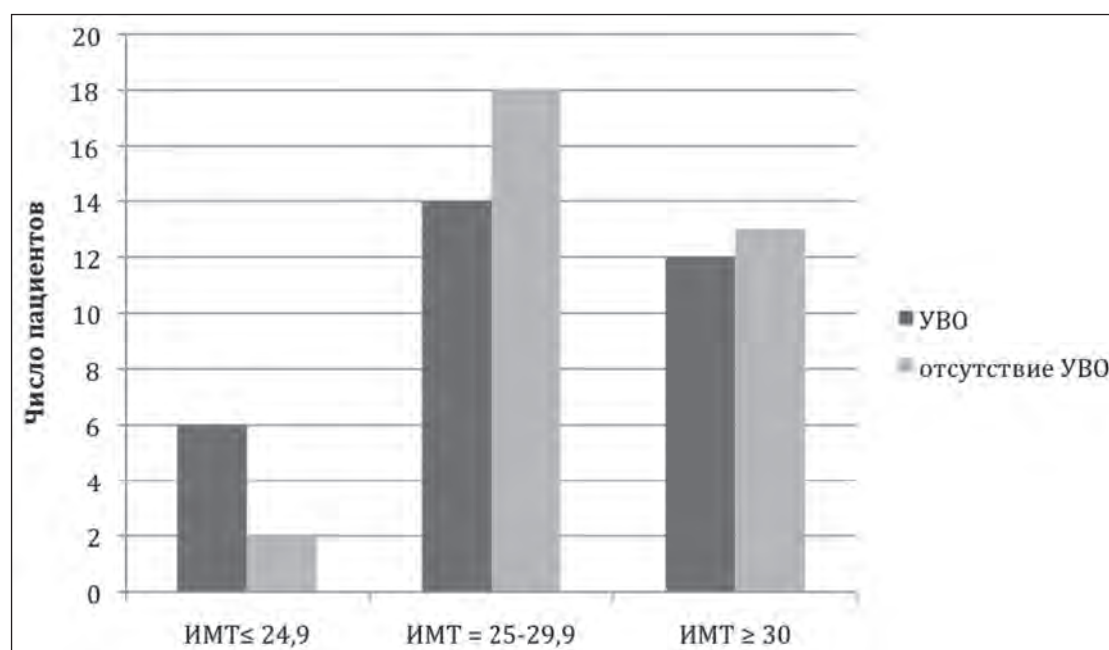


Рис. 1. Распределение пациентов с УВО и без УВО в зависимости от ИМТ. Во всех трех подгруппах ИМТ различия недостоверны

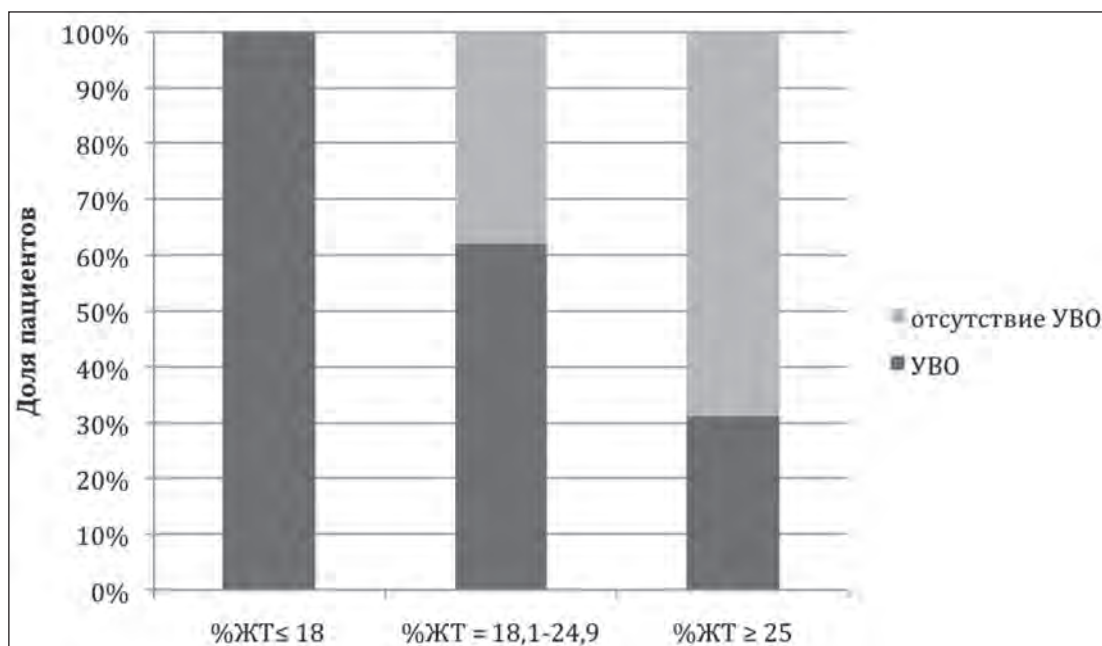


Рис. 2. Распределение пациентов с УВО и без УВО в зависимости от процента жировой ткани в составе тела. Различия в подгруппе с ЖТ $\geq 25\%$ достоверны ($p = 0,006$)

составлять меньше 1,0, а для женщин — менее 0,85. Как видно из данных, представленных в таблице, в обеих подгруппах оно было выше 1,0, и поскольку женщин в исследование было включено немного и они были равномерно распределены по подгруппам, то эти данные отражают прежде всего наличие абдоминального ожирения у мужчин. Отношение ОТ / ОБ было достоверно выше в подгруппе, где не наблюдалось УВО.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В доступной литературе нам не удалось найти исследований с использованием биоимпедансометрии, в которых изучались бы особенности состава тела пациентов с ХГС с целью прогнозирования эффективности терапии. В одной из работ лишь было констатировано, что биоимпедансометрия является довольно точным методом мониторинга состава тела в процессе лечения ХГС и что при этом на фоне лечения существенно уменьшаются жировая масса и активная клеточная масса в составе тела [5]. В других исследованиях либо для изучения состава тела использовалась рентгеновская абсорбтиметрия, либо они были выполнены у лиц с коинфекцией ВИЧ и также не исследовали показатели состава тела в качестве предикторов эффективности противовирусной терапии [6; 7]. В связи с этим нами и было предпринято данное исследование.

Полученные нами результаты относительно влияния ИМТ на эффективность стандартной противовирусной терапии совпали с данными ряда исследований, которые не выявили влияния этого показателя на эффективность терапии [8–11]. В других исследованиях, где ИМТ полагали значимым

предиктором эффективности лечения, при мультифакторном анализе оказывалось, что он имел значение только в случае, если у этих же пациентов отмечались резистентность к инсулину и выраженный стеатоз печени [12; 13].

Более того, детальный анализ показал, что ИМТ не влияет на ранний вирусологический ответ в процессе лечения и устойчивый вирусологический ответ у тех же самых пациентов [11]. Это исключительно важная находка, так как известно, что подавляющее большинство пациентов, у которых достигается устойчивый вирусологический ответ, — это пациенты с ранним вирусологическим ответом в процессе лечения. Предпринятое мультицентровое исследование, в котором применялась высокая доза пегилированного интерферона в рамках комбинированной терапии у лиц массой тела более 85 кг для увеличения устойчивого вирусологического ответа, не показало достоверного улучшения по сравнению с такой же группой получавших стандартные дозы пегилированного интерферона [14]. Все это убеждает в том, что ИМТ если и имеет значение, то лишь в качестве сурrogатного маркера какого-либо другого фактора, с которым он связан. Такими факторами, с которыми связан ИМТ, являются показатели состава тела (процент жировой ткани и отношение ОТ / ОБ), которые, по данным нашего исследования, имеют прогностическую значимость относительно эффективности противовирусной терапии при ХГС. Нами установлено, что частота УВО и процент жировой ткани в организме находятся в обратной зависимости. Объяснением этому может служить тот факт, что жировая ткань метаболически и гормонально активна и изменение ее количества может вести к изменению содержания адипокинов

в крови. Несколькими исследованиями было показано, что уровень адипокинов может существенно влиять на результаты противовирусной терапии при хроническом гепатите С [15; 16].

Что касается отношения ОТ / ОБ, то в одном из исследований, где изучалось влияние на эффективность противовирусной терапии множества факторов, таких как ИМТ, нарушение толерантности к глюкозе, наличие артериальной гипертензии и многих других, величина окружности талии оказалась единственным независимым предиктором отсутствия УВО [17].

К недостаткам нашего исследования следует отнести отсутствие данных о точном распределении жировой ткани в организме, которое не может дать метод биоимпедансометрии. Больше для этих целей подходят рентгеновская абсорбтиметрия или магнитно-резонансная томография, с помощью

которых можно определять массу (и долю) жировой ткани в различных участках тела. Это исключительно важно для понимания значения показателя ОТ / ОБ как индикатора абдоминального ожирения и его прогностической значимости для противовирусной терапии при хроническом гепатите С.

Итак, нами было показано, что ИМТ до начала противовирусной терапии ХГС не имеет прогностического значения относительно ее эффективности, более важными в прогностическом отношении являются процент жировой массы в составе тела и значение показателя ОТ / ОБ, что, по-видимому, более точно отражает объем метаболически активной жировой ткани в организме. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения граничных значений процента жировой массы с последующим ее снижением для повышения эффективности противовирусной терапии.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Barreiro P., Labarga P., Martin-Carbonero L., et al. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfected patients // *Antivir Ther.* — 2006. — Vol. 11. — № 7. — P. 869–877.
2. Neukam K., Macias J., Mira J.A., et al. A review of current anti-HCV treatment regimens and possible future strategies // *Expert Opin Pharmacother.* — 2009. — Vol. 10. — № 3. — P. 417–433.
3. Bruno S., Shiffman M.L., Roberts S.K., et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — № 2. — P. 388–397.
4. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. — 248с.
5. Kahraman A., Hilsenbeck J., Nyga M., et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C // *Virol J.* — 2010. — Vol. 7. — P. 191.
6. Brown T.T., Mehta S.H., Sutcliffe C., et al. Hepatic steatosis associated with increased central body fat by dual-energy X-ray absorptiometry and uncontrolled HIV in HIV/hepatitis C co-infected persons // *AIDS.* — 2010. — Vol. 24. — № 6. — P. 811–817.
7. Lo Re V., 3rd, Kostman J.R., Gross R., et al. Incidence and risk factors for weight loss during dual HIV/hepatitis C virus therapy // *J Acquir Immune Defic Syndr.* — 2007. — Vol. 44. — № 3. — P. 344–350.
8. Al Ashgar H., Helmy A., Khan M.Q., et al. Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4 // *Ann Saudi Med.* — 2009. — Vol. 29. — № 1. — P. 4–14.
9. Hu K.Q., Currie S.L., Shen H., et al. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U. S. veterans // *Dig Dis Sci.* — 2007. — Vol. 52. — № 2. — P. 570–578.
10. Gheorghe L., Iacob S., Sporea I., et al. Efficacy, tolerability and predictive factors for early and sustained virologic response in patients treated with weight-based dosing regimen of PegIFN alpha-2b ribavirin in real-life healthcare setting // *J Gastrointest Liver Dis.* — 2007. — Vol. 16. — № 1. — P. 23–29.
11. Pattullo V., Ravindran N.C., Mazzulli T., et al. Pegylated interferon plus optimized weight-based ribavirin dosing negate the influence of weight and body mass index on early viral kinetics and sustained virological response in chronic hepatitis C // *J Viral Hepat.* — 2010. — Vol. 17. — № 12. — P. 834–838.
12. Yaginuma R., Ikejima K., Okumura K., et al. Hepatic steatosis is a predictor of poor response to interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in Japanese patients with chronic hepatitis C // *Hepatol Res.* — 2006. — Vol. 35. — № 1. — P. 19–25.
13. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcellin P., et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin // *J Viral Hepat.* — 2008. — Vol. 15. — № 2. — P. 129–136.
14. Reddy K.R., Shiffman M.L., Rodriguez-Torres M., et al. Induction pegylated interferon alfa-2a and high dose ribavirin do not increase SVR in heavy patients with HCV genotype 1 and high viral loads // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — № 6. — P. 1972–1983.
15. Tiftikci A., Atug O., Yilmaz Y., et al. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: relationship with steatosis and fibrosis // *Arch Med Res.* — 2009. — Vol. 40. — № 4. — P. 294–298.
16. Manolakopoulos S., Bethanis S., Liapi C., et al. An assessment of serum leptin levels in patients with chronic viral hepatitis: a prospective study // *BMC Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 17.
17. Tarantino G., Conca P., Sorrentino P., et al. Metabolic factors involved in the therapeutic response of patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2006. — Vol. 21. — № 8. — P. 1266–1268.