

Е.П. Патлусов^{1,2}, И.Е. Валамина², П.Л. Кузнецов², В.С. Чернов¹
**ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА ВИРУСА**

¹ ФГКУЗ «5-й Военный клинический госпиталь войск Национальной гвардии
Российской Федерации», г. Екатеринбург

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Екатеринбург

Цель исследования – определить влияние метаболических изменений у больных с хроническим гепатитом С (ХГС) с учетом различных генотипов вируса и стадии развития фиброза печени на течение заболевания.

Основой работы явился анализ когортного обследования 287 больных хроническим гепатитом С. Жировая дистрофия печени от 1- до 3-ей степени, по данным пункционной биопсии, составила 61,0%. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени сопровождаются значимыми нарушениями липидного и углеводного обмена, более высоким индексом массы тела и выраженным холестатическим синдромом. Соответственно, среднее значение фиброза и индекса гистологической активности существенно были выше у больных хроническим гепатитом С,отягощённым жировой дистрофией печени вне зависимости от генотипа вируса.

Заключение. Больным хроническим гепатитом С с неблагоприятным коморбидным фоном необходим персонализированный подход, расширенный лабораторный мониторинг и междисциплинарный подход к риску осложнений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, неалкогольная жировая болезнь печени, генотип вируса, фиброз печени.

E.P. Patlusov, I.E. Valamina, P.L. Kuznetsov, V.S. Chernov
**FEATURES OF LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C
DEPENDING ON THE GENOTYPE OF THE VIRUS**

The study aims to determine the effect of metabolic changes in patients with chronic HCV depending on the genotype of the virus and the stage of fibrosis on the course of the disease.

The work was based on the analysis of the cohort examination of 287 patients with chronic hepatitis C. Fatty liver dystrophy from the 1st to the 3rd degree, according to puncture biopsy, was 61.0%. Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease are accompanied by significant violations of lipid and carbohydrate metabolism, a higher body mass index and severe cholestatic syndrome. Accordingly, the average value of fibrosis and histological activity index were significantly higher in patients with chronic hepatitis C with a burdened comorbid background in the form of fatty liver dystrophy, regardless of the genotype of the virus.

Conclusion: Patients with chronic hepatitis C with an unfavorable premorbid background need a personalized approach, advanced laboratory monitoring and an interdisciplinary approach to the risk of complications.

Key words: chronic hepatitis C, non-alcoholic fatty liver disease, virus genotype, liver fibrosis.

В Российской Федерации хронический гепатит С (ХГС) является одной из наиболее значимых медицинских проблем [5]. Широкое распространение инфекции, латентное течение инфекционного процесса, высокая частота хронизации и активное вовлечение лиц репродуктивного и трудоспособного возраста определяют высокую социально-экономическую значимость данной патологии [3,5,13]. С 2001 года в нашей стране ежегодно регистрируется около 40 тысяч впервые выявленных случаев ХГС, а общая доля среди всех вирусных гепатитов составляет более 60% [4,15].

В процессе изучения вируса гепатита С (ВГС) было выявлено 7 генотипов и более 60 субтипов. По данным зарубежных авторов в мире преобладает 1 генотип – это 44% всех случаев инфицирования. Он часто встречается в Европе, Северной Америке и Австралии. Самый распространенный подтип этого генотипа – 1b, на него приходится до 22% всех случаев заражения в мире. Второй по встречаемости генотип 3 (25%), третье место делят генотипы 2 и 4 (15%) [8,11].

В РФ чаще встречаются 1, 2 и 3 генотипы ВГС, наиболее распространены 1b- и 3a-субтипы генотипов, на них приходится 48,9% и 39,6% соответственно. Кроме этого, 1 генотип и «не 1» генотип у мужчин составляет 49,6% и 45% соответственно, тогда как у женщин 58,9% и 33% соответственно. Данная гендерная разница связана с преобладанием 3a субтипа у лиц, употребляющих инъекционные наркотики [1].

В настоящее время подход к лечению ХГС основан на схемах терапии, включающих пероральные препараты прямого противовирусного действия (ПППД), на которых практически в 100% случаев достигается устойчивый вирусологический ответ (УВО). Следует обратить внимание, что ХГС – это системное заболевание с печеночными и внепеченочными коморбидными проявлениями, которые выступают на первый план сразу после того, как достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО), и способствуют дальнейшему прогрессированию патологического процесса, формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2,7].

По результатам длительного исследования зарубежных авторов через 20 лет после инфицирования у больных ХГС в среднем в 16% случаев формируется ЦП [2,6]. Основные печеночные осложнения связаны с метаболическими нарушениями (дисбаланс липидного и углеводного обмена), которые приводят к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). Особенностью ВГС является его способность связываться с клеточными липопротеинами, такими как липопротеины низкой плотности, аполипопротеины (Апо) А1 и В. Учитывая данный факт, следует предположить большую биологическую активность вируса у больных с признаками дислипидемии [12,14,16].

Цель нашего исследования – изучить влияния метаболических изменений у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса и стадии фиброза на течение патологического процесса.

Материал и методы

Исследование проводилось в инфекционном отделении ФГКУЗ «5-й Военный клинический госпиталь ВНГ РФ», г. Екатеринбург. Проведено проспективное, когортное, рандомизированное, контролируемое, динамическое обследование 287 пациентов с ХГС.

Критерии включения: лица старше 18 лет с диагнозом ХГС, наличие добровольного информированного согласия на проведение пункционной биопсии печени (ПБП). Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, декомпенсированный цирроз печени, алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, беременность, сочетание гепатитов с ко-инфекцией, нежелание пациента участвовать в исследовании.

Диагноз ХГС всем больным установлен на основании комплексного клинко-эпидемиологического анамнеза, клинического обследования по органам и системам, исследование крови с помощью общего клинического и биохимического анализа с липидным спектром, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование вируса гепатита С (ВГС). Проводили инструментальные обследования пациентов: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и фиброэластометрию (ФЭМ). Всем пациентам выполнена пункционная биопсия печени (ПБП) с определением стадии фиброза и степени стеатоза печени, исследование биоптатов проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории Уральского государственного меди-

цинского университета (ЦНИЛ УГМУ). Распределение больных ХГС в четыре группы проводилось по степени стеатоза (S) в гепато-биоптате в соответствии с модифицированной системой Brunt (S0 – нет стеатоза; S1 – стеатоз до 33% гепатоцитов; S2 – стеатоз 33 – 66% гепатоцитов; S3 – стеатоз более 66%) [9,10]. Обследование пациентов соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых параметров осуществляли по Z-критерию Уилкинсона с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости был принят равным 5% (согласно регламенту SPSS).

Результаты и их обсуждение

При анализе клинко-лабораторных показателей больных ХГС (n=287) установлено, что мужчин было достоверно больше – 65,9% (189 человек), чем женщин – 33,1% (98 человек) (p<0,001). Индекс массы тела (ИМТ) у мужчин $28,5 \pm 0,3$ кг/м² превышал данный показатель у женщин ($26,6 \pm 0,5$ кг/м², p=0,001). Гендерных различий по возрасту и сроку инфицирования не установлено.

Большинство больных были «носителями» 1 генотипа ВГС – 46,0% (132 человека) и 3 генотипа – 42,9% (123 человека), доля со 2 генотипом составила 11,1% (32 человека).

В процессе обследования больным ХГС выполнена ПБП и установлено, что преобладали пациенты с минимальным фиброзом F0-1 – 49,5% (142 человека), F2 – 27,5% (79 человек), F3 – 12,5% (36 человек) и F4 – 10,5% (30 человек).

В нашем исследовании у больных ХГС частота встречаемости НЖБП составила 61,0% (175 человек), преимущественно мужчины – 68,0% (119 человек), тогда как женщин выявлено достоверно меньше – 32,0% (55 человек, p<0,05). Больных ХГС с «не 1» генотипом и стеатозом печени было 53,7% (94 человека), соответственно с 1 генотипом – 46,3% (81 человек), следует отметить, что по возрасту достоверно были старше больные с 1 генотипом и НЖБП, тогда как другие когорты по возрасту и давности заболевания статистически не отличались. Выраженное значимое отличие по индексу массы тела (ИМТ) было существенно выше у пациентов с наличием жировой дистрофии печени вне зависимости от генотипа ВГС (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика ИМТ, возраста и давности заболевания больных ХГС в зависимости от наличия жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	p4
ИМТ, кг/м ²	27,5±0,5	0,014*	25,5±0,6	0,010*	29,3±0,5	0,177	28,4±0,4	0,001*
Возраст, лет	36,3±0,9	0,604	36,0±1,0	0,049*	41,1±0,9	0,060	39,3±1,0	0,382
Давность заболевания, лет	4,0±0,5	0,938	4,2±0,5	0,906	4,6±0,4	0,687	4,6±0,5	0,659

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Среди исследуемых больных ХГС достоверно более высокий уровень гемоглобина был при наличии стеатоза печени ($p<0,05$), соответственно, и значения сывороточного железа существенно выше при НЖБП ($p=0,001$). Следует отметить, что у больных ХГС «перегрузка железом» является неблагоприятным фактором более быстрого прогрессирования фиброза печени. У больных ХГС с НЖБП лабораторные показатели холестаза, такие как билирубин и

гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), достоверно более высокие, чем при отсутствии фоновой патологии вне зависимости от генотипа вируса ($p<0,05$). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) статистически не отличалась как при наличии, так и при отсутствии жировой дистрофии печени, тогда как показатели аспаратаминотрансферазы (АСТ) значимо были более высокие при НЖБП, как и при «не 1» и 1 генотипе HCV-инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика лабораторных показателей у больных ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
Гемоглобин, г/л	142,2±2,2	0,859	144,3±2,3	0,043*	144,8±2,1	0,017*	149,0±1,7	0,002*
Тромбоциты, 10 ⁹	203,6±8,5	0,862	208,4±8,3	0,703	195,7±7,6	0,434	191,5±6,4	0,628
Билирубин, мкмоль/л	15,9±1,0	0,922	17,9±3,2	0,008*	19,8±0,9	0,033*	18,4±0,7	0,038*
АЛТ, Ед/л	83,2±9,2	0,736	90,4±8,5	0,076	103,5±6,4	0,845	108,5±7,2	0,058
АСТ, Ед/л	61,4±6,8	0,925	64,6±7,1	0,016*	81,8±4,5	0,470	83,1±5,2	0,003*
ГГТП, Ед/л	62,5±6,8	0,344	69,3±8,9	0,001*	116,6±8,2	0,021*	95,0±5,9	0,003*
Железо, мкмоль/л	21,6±1,1	0,494	20,2±1,0	0,001*	28,4±1,1	0,958	27,6±0,9	0,001*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Аналогичные изменения зарегистрированы при оценке биоптатов печени и значений эластичности у больных ХГС при наличии НЖБП. Индекс гистологической активности (ИГА) с 1 генотипом ВГС при наличии стеатоза печени достоверно выше $8,7\pm0,4$ балла против $6,7\pm0,4$ балла при отсутствии стеатоза ($p=0,002$). У больных с «не 1» генотипом ИГА был достоверно более высокий, особенно при отягощённом фоне в виде НЖБП ($7,4\pm0,3$ балла

против $6,0\pm0,4$ балла при отсутствии НЖБП, $p=0,020$). Соответственно, стадия фиброза печени и показатели эластичности в кПа были более высокими у больных ХГС с жировой дистрофией печени ($p<0,010$), чем при ее отсутствии, вне зависимости от генотипа (табл. 3). Следует отметить, что среднее значение фиброза, ИГА и эластичность значительно выше при 1 генотипе у больных ХГС с отягощённым коморбидным фоном, чем при «не 1» генотипе вируса.

Таблица 3

Морфологические особенности у больных ХГС в зависимости от степени жировой дистрофии и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
ИГА, балл	6,7±0,4	0,307	6,0±0,4	0,002*	8,7±0,4	0,008*	7,4±0,3	0,020*
Эластичность, кПа	6,1±0,4	0,739	5,9±0,3	0,001*	9,8±0,7	0,006*	8,4±0,6	0,008*
Фиброз, стадия	1,4±0,1	0,452	1,3±0,1	0,001*	2,3±0,1	0,002*	2,0±0,1	0,002*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1– различие параметров между стадиями I и II; p2– различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3– различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4– различие параметров между II и IV.

Наиболее яркие и значимые различия в когортах больных зарегистрированы при анали-

зе показателей липидного и углеводного обмена (табл. 4). Показатели холестерина, триглицери-

дов и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) были значительно выше у больных ХГС с наличием НЖБП ($p < 0,05$), тогда как средние значения витамина Д статистически не отличались и у всех пациентов были существенно ниже нормы. Уровень глюкозы натощак, а также среднее значение инсулина крови были достоверно выше у пациентов с жировой дистрофией печени вне зависимости от генотипа ВГС ($p < 0,05$). Индекс инсулинорезистентности (НОМА IR) и гликированный гемоглобин были значительно выше в группе больных с НЖБП, данный факт свидетельствует о возможном прогрессирова-

нии степени жировой дистрофии и увеличения риска сосудистых катастроф.

При анализе лабораторных показателей жирового и углеводного обмена у больных ХГС с наличием стеатоза печени прослеживается тенденция возрастания показателей холестерина, ЛПНП и триглицеридов, а также уровня глюкозы натощак и индекса инсулинорезистентности. В связи с этим диагностировать НЖБП только по лабораторным показателям крайне сложно, необходимы комплексный и персонифицированный подходы к каждому больному.

Таблица 4

Особенности липидного и углеводного обмена у больных ХГС в зависимости от стеатоза и генотипа вируса

Показатель	S0 «1 ген» (n=51) I	p1	S0 «не 1» (n=61) II	p2	S1-3 «1 ген» (n=81) III	p3	S1-3 «не 1» (n=94) IV	P4
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,1	0,527	4,5±0,1	0,027*	5,0±0,1	0,174	5,1±0,1	0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,1	0,267	1,2±0,1	<0,001*	2,4±0,2	0,072	2,0±0,1	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,0±0,1	0,485	2,9±0,1	<0,001*	3,5±0,1	0,230	3,4±0,06	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,05	0,609	1,2±0,04	0,927	1,2±0,03	0,776	1,2±0,03	0,237
Витамин Д, нг/мл	23,6±1,0	0,072	25,4±0,7	0,403	22,1±0,6	0,123	23,2±0,5	0,211
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,1	0,090	4,9±0,07	0,001*	5,7±0,1	0,210	5,6±0,09	<0,001*
Инсулин, мкЕд/мл	3,8±0,3	0,322	4,1±0,2	0,002*	6,4±0,1	0,01*	8,8±0,4	<0,001*
Гликированный HGB, %	5,6±0,1	0,100	5,6±0,2	0,044*	5,9±0,2	0,084	6,1±0,1	0,002*
НОМА IR (n=0-2,7)	1,0±0,04	0,452	1,1±0,05	0,001*	1,6±0,2	<0,001*	2,3±0,4	<0,001*

Примечание. n – число больных (использован Z-критерий Уилкинсона); p1 – различие параметров между стадиями I и II; p2 – различие параметров между стадиями фиброза I и III; p3 – различие параметров между стадиями фиброза III и IV; p4 – различие параметров между II и IV.

В эпоху использования препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) достичь вирусологического ответа после лечения не составляет большого труда, так как терапия высокоэффективна и безопасна даже на стадии компенсированного цирроза печени. Однако достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) не приводит к нормализации липидного обмена, НЖБП прогрессирует как самостоятельное заболевание и в дальнейшем может способствовать прогрессированию фиброза печени. Для наглядности нами продемонстрирован клинический пример из реальной врачебной практики.

Клинический случай. Пациентка В. 1981 года рождения была направлена на обследование, был назначен курс противовирусной терапии в 5-м ВКГ ВНИГ РФ г. Екатеринбурга. Из анамнеза: о своём заболевании больная узнала случайно при плановом обследовании в 2017 году, противовирусное лечение по месту службы не проходила. Гемотрансфузии, употребление наркотических препаратов, наличие татуировок отрицает. Оперативное лечение: апендэктомия (2007 г.), лапароскопическая холецистэктомия (2016 г.). Лечение зубов – периодически по месту жительства, роды одни, аборт три. Правила личной гигиены соблюдает. Разведена, половые партнёры, со слов больной, здоровы.

Во время первой госпитализации в 2018 году предъявляла жалобы на тяжесть в эпигастрии после приема пищи, слабость и сонливость.

Объективно: телосложение правильное, гиперстеническое. Рост – 158 см, вес – 74 кг, ИМТ – 29,7 кг/м². Кожные покровы физиологичной окраски, сухие. Периферические лимфатические узлы в пределах нормы. Дыхание везикулярное, ЧД – 16 раз в минуту. Тоны сердца частые, ритмичные, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС – 82 удара в минуту. Живот правильной формы, увеличен в объеме, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень расположена по краю реберной дуги, безболезненна при пальпации, уплотнена. При перкуссии границы по Курлову не расширены (10×9×8 см). Селезенка не пальпируется. Стул – один раз в сутки, оформленный. Диурез в пределах нормы.

В результате обследования: общий анализ крови от 26.06.2018 г.: СОЭ – 8 мм/ч, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $7,4 \times 10^9$ /л, эритроциты – $4,56 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты – 362×10^9 /л. Биохимический анализ крови от 26.06.2018 г. – отмечено повышение активности трансаминаз до 2-2,5 нормы и ферментов холестаза: билирубин общий – 14,7 мкмоль/л, АЛТ – 103,9 Ед/л, АСТ – 82,7 Ед/л, щелочная фосфатаза – 210 Ед/л, глюкоза – 4,79 ммоль/л, ГГТП – 247,7 Ед/л, холестерин – 2,92 ммоль/л,

ЛПВП – 1,58 ммоль/л, ЛПНП – 1,09 ммоль/л, триглицериды – 1,92 ммоль/л, альфа-амилаза – 48,6 Ед/л, индекс атерогенности – 0,85, сывороточное железо – 18,6 мкмоль/л, общий белок – 69,3 г/л, альбумин – 43,9 г/л, мочевины – 5,01 ммоль/л, креатинин – 136 мкмоль/л, ПТИ – 98%, фибриноген – 2,0 г/л. ИФА на маркеры вирусных гепатитов от 26.06.2018 г.: антитела HCV суммарные обнаружены, HBsAg – реакция отрицательная. Анализ крови на витамин D от 27.06.2018 г. – 15 нг/мл (N30-40), кровь на AFP – 2,5 Е/мл.

ПЦР к HCV от 26.06.2018 г.: РНК (HCV) количественно – 250000 МЕ/мл, генотип 1 в. ИФА на ВИЧ, RW – реакция отрицательная

Кровь на гормоны от 27.06.2018 г.: прогестерон – 1,1 нг/мл, ФСГ – 12,6 Ед/мл, эстрадиол – 96 Ед/мл, пролактин – 223 Ед/мл, тестостерон – 0,2 нг/мл, ТТГ – 4,5 мкМЕ/мл.

Исследование генетического полиморфизма от 27.06.2018 г.: IL28B – rs12979860-CC, rs8099917-TG.

Эндоскопическое исследование (ФГДС) от 27.06.2018 г. – единичные эрозии антрального отдела желудка, выраженный дуоденогастральный рефлюкс. Дистальный эрозивный рефлюкс эзофагит.

Эластография печени от 26.06.2018 г.: эластичность печени на уровне 7,7 кПа, что может соответствовать F2 по Metavir.

УЗИ брюшной полости от 29.06.2018 г.: диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Размер селезенки – 22 см².

УЗИ органов малого таза от 03.07.2018 г.: объемных образований и скопления жидкости в полости малого таза не выявлено. Вены малого таза и поверхностные вены матки не расширены.

Биопсия печени от 08.07.2018 г.: препарат №41/18 – дольковое строение печени относительно сохранено, представлено до 12 портальных трактов, портальные тракты очагово сближены, умеренно расширены за счет неравномерной лимфоцитарной воспалительной инфильтрации: большая часть портальных трактов с рыхлой инфильтрацией, ограниченной портальной стромой, в 4 портальных траках инфильтрация более плотная с формированием лимфоидных скоплений по типу фолликулов, имеются глубокие перипортальные некрозы гепатоцитов. Умеренный портальный и перипортальный фиброзы, перипортальные неполные септы с рыхлой лимфоидной инфильтрацией. Встречаются интралобулярные некрозы гепатоцитов. В гепатоцитах – выраженная (до 2/3 всех гепатоцитов) жировая дистрофия (средне- и крупнокапельная), белковая дистрофия (рис. 1).

Заключение. Хронический гепатит со слабовыраженной активностью, ИГА 5 баллов. Фиброз умеренный, ГИС – 2 балла. Жировая дистрофия II степени.

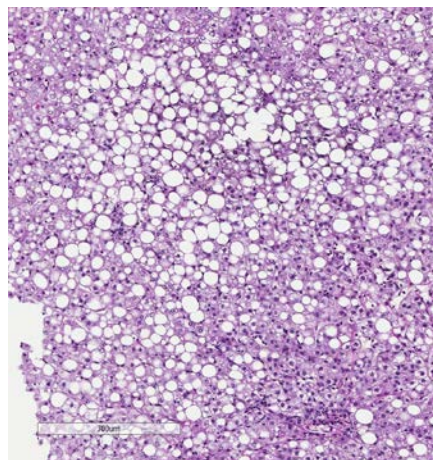


Рис. 1. Гепатобиоптат № 37/19. Окраска гематоксилином и эозином, увел. × 300

По данным анамнеза, объективного осмотра, результатам лабораторного и инструментального методов исследования, выставлен окончательный диагноз: хронический гепатит С (РНК HCV $\pm 2,5 \times 10^5$ МЕ/мл⁵), 1b генотип, фиброз умеренный F2 по Metavir, ИГА – 5 баллов слабовыраженной активности. Фоновое заболевание: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз II степени, хронический антральный гастрит вне обострения, эрозивный рефлюкс эзофагит.

Учитывая мотивацию пациентки на противовирусное лечение, а также 1b генотип HCV-инфекции с умеренным фиброзом F2 по METAVIR, назначена терапия препаратами прямого противовирусного действия: дасабувир и омбитасвир/паритапревир/ритонавир (3D-терапия). Курс лечения составил 12 недель. Через 4 недели лечения достигнуты быстрый вирусологический ответ, нормализация биохимических показателей крови – через 12 недель. Больной были даны рекомендации по соблюдению диеты (стол № 5 по Певзнеру), ограничению инсоляций и ежедневным занятиям физкультурой (скандинавская ходьба или плавание) с суточной нагрузкой 400 ккал.

Больной В. в течение трех лет минимум требуется динамическое наблюдение врача-инфекциониста.

Повторная госпитализация состоялась через 10 месяцев.

При повторном поступлении пациентка предъявляла жалобы на неустойчивый характер стула (склонность к запорам), отеки голеностопных суставов к концу рабочего дня.

При объективном осмотре: телосложение правильное, гиперстеническое. Рост – 158

см, вес – 78 кг, ИМТ – 31,3 кг/м². Кожные покровы сухие, чистые. Дыхание везикулярное, ЧД – 17 раз в минуту. Тоны сердца частые, ритмичные АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 88 ударов в минуту. Живот правильной формы, увеличен в объеме, при пальпации мягкий безболезненный. Печень расположена по краю реберной дуги, безболезненна при пальпации, уплотнена. Границы печени по Курлову при перкуссии – 10×9×8 см. Селезенка не пальпируется. Стул – один раз в сутки оформленный. Диурез в пределах нормы. Следует отметить, что больная поправилась на 4 кг, рекомендации по поводу соблюдения диеты и занятий физической культурой не выполняла.

Проведено обследование: общий анализ крови от 21.05.2019 г.: СОЭ – 31 мм/ч, гемоглобин – 116 г/л, лейкоциты – $7,3 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 452×10^9 /л, Э – $4,39 \times 10^{12}$ /л. Биохимический анализ крови от 21.05.2019 г.: билирубин общий – 7,3 мкмоль/л, АЛТ – 23,1 Ед/л, АСТ – 18,8 Ед/л, щелочная фосфатаза – 167 Ед/л, глюкоза – 5,66 ммоль/л, ГГТП – 94,6 Ед/л, общий белок – 76,6 г/л, холестерин – 3,43 ммоль/л, триглицериды – 0,84 ммоль/л, ЛПНП – 3,53 ммоль/л, ЛПВП – 1,03 ммоль/л, альбумин – 49,1 г/л, альфа-амилаза – 65,4 Ед/л, сывороточное железо – 7,4 мкмоль/л, цинк плазмы – 13,2 мкмоль/л. Лабораторные показатели в пределах нормы, за исключением повышенного уровня ГГТП.

ПЦР на HCV качественный (аналитическая чувствительность 15 МЕ/мл) от 31.05.2019 г.: РНК HCV не обнаружено.

Анализ крови на витамин Д – 28 нг/мл, гликированный гемоглобин – 5,3%, инсулин – 12,5 пмоль/л, С-пептид – 1,9 пмоль/л, АФР – 1,9 Ед/мл.

Анализ крови на ТТГ – 4,7 мкМЕ/мл, АТ-ПО – 493,5 Ед/мл.

Эластография печени от 21.05.2019 г.: эластичность печени на уровне 3,7 кПа, что соответствует F0-1 по Metavir.

УЗИ брюшной полости и почек от 03.06.2019 г.: объем селезенки 25 см³. Обнаружены диффузные изменения в поджелудочной железе (состояние после холецистэктомии).

УЗДГ вен нижних конечностей от 04.06.2019 г.: вены проходимы, сжимаемы, без внутрисосудистых образований и клапанной несостоятельности.

Рентгенография стоп с нагрузкой в двух проекциях от 28.05.2019 г.: продольное плоскостопие 1-й степени обеих стоп без признаков артроза суставов среднего отдела стоп; пяточная шпора правой стопы.

Гистологическое исследование биоптата ткани печени № 37/19 от 11.06.2019 г.: дольковое строение печени сохранено, представлено 15 портальных трактов, портальные тракты очагово сближены, склерозированы, часть их без воспалительной инфильтрации или с минимальной рыхлой инфильтрацией лимфоцитами, также имеются портальные тракты с более плотной лимфоцитарной инфильтрацией, имеются перипортальные некрозы гепатоцитов (4 портальных тракта из 15). Цепочки лимфоцитов в синусоидах. В гепатоцитах сохраняется жировая крупнокапельная дистрофия (до 60%). Портальный и перипортальный склероз в виде тонких коротких септ, очаговый перипортальный склероз (рис. 2).

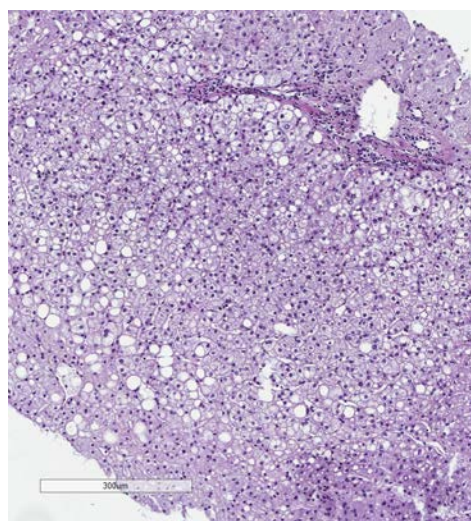


Рис. 2. Гепатобиоптат № 37/19. Окраска гематоксилином и эозином, увел. × 300

Заключение. Хронический гепатит минимальной активности ИГА – 3 балла, фиброз слабовыраженный (в некоторых портальных трактах сохраняются перипортальные некрозы гепатоцитов). Портальный, умеренный перипортальный фиброз, очаговый перипортальный фиброз по Metavir F1. Жировая дистрофия гепатоцитов II степени.

У больной выраженная положительная динамика по фиброзу и ИГА. Жировая дистрофия без изменения.

Обобщая результаты обследования, выставлен окончательный диагноз: хронический гепатит С (РНК HCV-), 1b генотип, фиброз слабый F1 по Metavir, ИГА – 3 балла минимальной степени активности, устойчивый вирусологический ответ после 3Д-терапии 12 недель в 2018 г.

Фоновые заболевания: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз II степени, хронический гастрит, ремиссия, метаболический синдром, ожирение 1 степени, инсулинорезистентность НОМА-IR – 3,14.

Сопутствующие заболевания: продольное плоскостопие первой степени обеих стоп без артроза в суставах среднего отдела стоп. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз. Миопия 4,75 Д правого глаза, 4,5 Д – левого глаза. Фиброзно-кистозная мастопатия.

В данном клиническом примере наглядно продемонстрировано нарушение липидного и углеводного обмена у больной ХГС даже при достижении вирусологического и морфологического ответа на терапию. Следует отметить, что ХГС протекает с большим количеством сопутствующей патологии. Необходим персонифицированный подход к выбору противовирусного лечения. Больная

выписана под диспансерное наблюдение врача-инфекциониста с повторной госпитализацией в 2020 году.

Заключение

Метаболические нарушения у больных ХГС значительно отягощают течение заболевания, требуют более тщательного и углубленного медицинского обследования перед назначением терапии. Пациентам с неблагоприятным коморбидным фоном необходим персонифицированный подход к выбору диеты. При возникновении осложнений следует проводить расширенный лабораторный мониторинг с целью формирования комплексного междисциплинарного подхода.

Сведения об авторах статьи:

Патлузов Евгений Павлович – полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФГКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России», к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. E-mail: patl73@mail.ru.

Валамина Ирина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины, заведующая гистологической лабораторией ЦНИЛ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620109, г. Екатеринбург, ул. Ключевская 5. E-mail: ivalamina@mail.ru.

Кузнецов Павел Леонидович – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kupal@mail.ru.

Чернов Вячеслав Сергеевич – подполковник медицинской службы, старший врач-инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНИГ России». Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 10. E-mail: medic.tgma@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврикова, А.В. Современные тенденции наркомании в России / А.В. Гавриков // Научный альманах. – 2016. – Т. 19, № 5-3. – С. 518-521.
2. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 6-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
3. Мукомолов, С.Л. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов, И.А. Левакова, Л.Г. Сулягина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – №6. – С.21-25.
4. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Кондрашова, Н.Н. Цапкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37-45. DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.
5. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. – М.: ГОУ ВУННМЦ МЗ РФ, 2003. – 383 с.
6. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. – СПб.: Фолиант, 2011 – 304 с.
7. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Barten-schlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
8. Blah, S Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/ S Blah [et al.]// Lancet Gastroenterol Hepatol. -2017- Mar; 2(3).- P:161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
9. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
10. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt [et al.]// Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810-820.
11. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ G.L. Davis [et al.]// Hepatology. – 2003. – №38. – P.645-652.
12. Giannini, C. Hepatitis C virus biology / C. Giannini, C. Brécho // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, Suppl 1 – P. 27–38.
13. Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // Journal of hepatology. – 2014. – Vol.61, №1. – P. 45-47.
14. Moriishi, K. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection / K. Moriishi, Y. Matsuura // Frontiers in Microbiology. – 2012. – Vol. 3 – P. 54.
15. Mukomolov S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // Hepatitis medicine: evidence and research. – 2016. – Vol.8 – P.51-60.
16. Vercauteren, K. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization / K. Vercauteren, A.A. Mesalam, G. Leroux-Roels, P. Meuleman // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 43 – P. 15975–15991.

REFERENCES

1. Gavrikova, A.V. Sovremennyye tendentsii narkomanii v Rossii/ A.V. Gavrikov// Nauchnyj al'manah. -2016. - №5-3.- T19.- C. 518-21.(In Russ).
2. Zhdanov, K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // ZHurnal infektologii. – 2018. – T.10№4: S.6-13. (In Russ). DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-4-6-13.
3. Mukomolov, S.L. Sovremennaya epidemiologiya gepatita S v Rossii / S.L. Mukomolov, I.A. Levakova, L.G. Sulyagina i [dr.] // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. – 2012. – №6. – S.21-25. (In Russ).
4. Pimenov, N.N. Gepatit S i ego iskhody v Rossii: analiz zabolevaemosti, rasprostranennosti i smertnosti do nachala programmy eliminacii infekcii/N.N. Pimenov, S.V. Komarova, I.V. Kondrashova, N.N. Capkova, E.V. Volchkova, V.P. Chulanov// Infekcionnye bolezni – 2018. - T.16. - №3. - S.37–45. (In Russ). DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.
5. SHahgil'dyan, I.V. Parenteral'nye virusnye gepatity (epidemiologiya, diagnostika, profilaktika) / I.V. SHahgil'dyan, M.I. Mihajlov, G.G. Onishchenko. M.: GOU VUNNMC MZ RF, 2003. – 383 s. (In Russ).
6. Zhdanov, K.V. Virusnye gepatity /K.V. Zhdanov[i dr.]. SPb.: Foliant, 2011 –304 s. (In Russ).

7. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Barten-schlager, M. Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6. – P. 509 - 516.
8. Blah, S. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study/ S Blah [et al.]. Lancet Gastroenterol Hepatol. -2017- Mar; 2(3).- P:161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
9. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
10. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings / E.M. Brunt [et al.]. Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810–820.
11. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ G.L. Davis [et al.]. Hepatology. – 2003. – №38. – P.645-652.
12. Giannini, C. Hepatitis C virus biology / C. Giannini, C. Bréchet // Cell Death and Differentiation. – 2003. – Vol. 10, Suppl 1 – P. 27–38.
13. Gower E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower [et al.] // Journal of hepatology. – 2014. – Vol.61, №1. – P. 45-47.
14. Moriishi, K. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection / K. Moriishi, Y. Matsuura // Frontiers in Microbiology. – 2012. – Vol. 3 – P. 54.
15. Mukomolov S. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov [et al.] // Hepatitis medicine: evidence and research. – 2016. – Vol.8 – P.51-60.
16. Vercauteren, K. Impact of lipids and lipoproteins on hepatitis C virus infection and virus neutralization / K. Vercauteren, A.A. Mesalam, G. Leroux-Roels, P. Meuleman // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 43 – P. 15975–15991.

УДК 616.248

© Коллектив авторов, 2019

Р.М. Файзуллина¹, В.В. Викторов¹, З.А. Шангареева¹,
Р.Р. Гафурова¹, К.В. Данилко¹, А.М. Мухаметзянов²
**ПОИСК АССОЦИИИ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ У ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ПОЛИМОРФИЗМОМ
RS 28364072 (T2206C) ГЕНА FCER2**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская детская клиническая больница №17», г. Уфа

Целью данного исследования было изучение распространения аллелей и генотипов полиморфного локуса rs 28364072 (T2206C) гена Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) у детей, больных бронхиальной астмой. В работе представлены предварительные данные исследования.

Материал и методы. В исследование были включены 92 пациента с бронхиальной астмой из Башкортостана, Россия. Контрольную группу составили 99 здоровых студентов ФГБОУ ВО БГМУ (Уфа, Россия), не имевших на момент исследования никаких хронических заболеваний органов дыхания. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В ходе исследования достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов у больных с бронхиальной астмой и у лиц контрольной группы не установлено ($p > 0,05$). Частота аллеля 2206*С гена FCER2 составила 26,08% у пациентов с бронхиальной астмой и 34,84% у лиц контрольной группы. Ассоциации клинико-анамнестических данных детей, больных бронхиальной астмой с аллелями и генотипами полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена FCER2 не обнаружено.

Заключение. Необходимо расширить выборку для повышения ее репрезентативности, а также продолжить выявление и включение в исследование пациентов с различными вариантами течения заболевания и ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфный локус, ген Fc-фрагмента рецептора II IgE (FCER2).

R.M. Fayzullina, V.V. Viktorov, Z.A. Shangareeva,
R.R. Gafurova, K.V. Danilko, A.M. Mukhametzyanov
**SEARCH FOR ASSOCIATION OF CLINICAL AND ANAMNESTIC DATA
IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH RS 28364072 (T2206C)
POLYMORPHISM OF FCER2 GENE**

The aim of this study was to study the distribution of alleles and genotypes of rs 28364072 (T2206C) polymorphic locus of gene Fc fragment of IgE receptor II (FCER2) in children with asthma.

Material and methods. The study included 92 patients with bronchial asthma from Bashkortostan, Russia. The control group consisted of 99 healthy students of Bashkir State Medical University (Ufa, Russia), who had no chronic respiratory diseases at the time of the study. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction.

Results. During the study, no significant differences in the distribution of allele and genotype frequencies in patients with bronchial asthma and in the control group were established ($p > 0.05$). The frequency of 2206*С allele of FCER2 gene was 26.08% in patients with bronchial asthma and 34.84% in the control group. No association of clinical and anamnestic data of children with bronchial asthma with alleles and genotypes of rs28364072 (T2206C) polymorphism of FCER2 gene was found.

Conclusion. It is necessary to expand the sampling to increase its representativeness, as well as to continue the identification and inclusion of patients with different variants of the disease course and response to IGCs therapy.

Key words: bronchial asthma, children, polymorphic locus, the gene for Fc fragment of IgE receptor II (FCER2).

Бронхиальная астма (БА) является ее развитии существенную роль играют как сложным многофакторным заболеванием. В внешние, так и внутренние факторы [1-4]. В