Значение стеатоза печени и метаболических нарушений в формировании тяжелого поражения печени у больных хроническим гепатитом С

Белый П.А.,
Дудина К.Р.,
Климова Е.А.,
Сафиуллина Н.Х.,
Знойко О.О.,
Родникова Е.М.,
Ющук Н.Д.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – комплексная оценка метаболических нарушений и частоты выявления стеатоза печени (СП) различной степени выраженности у больных хроническим гепатитом С в сопоставлении со стадиями фиброзных изменений в печени.

Материал и методы. Проведена оценка степени выраженности фиброза и СП методом транзIENTной фиброэластографии с функцией CAP™ 701 пациенту с хроническим гепатитом С (ХГС); дополнительно 392 пациентам проведено биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение липидного профиля.

Результаты и обсуждение. В общей совокупности обследованных пациентов доля больных с СП и без него оказалась сопоставимой (52 и 48% соответственно), как и средний возраст пациентов, однако достоверно чаще СП выявлялся у мужчин ($p < 0,001$). Именно ожирение существенно в большей степени, чем избыточная масса тела, было ассоциировано с развитием СП. Выделена особая группа пациентов с максимально тяжелым поражением печени – цирроз печени (ЦП) в сочетании с СП 2–3-й степени, которая составила 63% в группе больных с ЦП. Анализ результатов обследования в зависимости от факта наличия нарушения углеводного обмена показал доминирование ЦП в группе пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) по сравнению с группой без такового ($p < 0,001$). В подгруппах больных выявлен ряд достоверных различий в показателях липидного профиля, однако сделать вывод о связи степени СП с каким-либо вариантом дислипидемии не представляется возможным.

Заключение. По данным транзIENTной фиброэластографии у значимой части больных ХГС вне зависимости от наличия СД2 выявлен СП той или иной степени выраженности, и в подавляющем большинстве случаев он регистрировался у людей с повышенным индексом массы тела. Результаты проведенного исследования не позволяют рассматривать изменения липидного профиля пациента как достоверный маркер СП. Проведенный анализ позволяет рекомендовать включение в обязательный диагностический скрининг больных ХГС определение не только стадии фиброза печени, но и степени выраженности СП, поскольку пациенты с сочетанием выраженного фиброза и СП 2–3-й степени находятся в зоне значительного риска развития гепатоцеллюлярной карциномы и заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами.

Ключевые слова:

хронический гепатит С, фиброз печени, стеатоз печени, цирроз печени, транзIENTная фиброэластография, сахарный диабет 2-го типа, липидный профиль

Финансирование. Исследование частично финансировалось в рамках поддержки научных проектов и исследований ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн – Белый П.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д.; проведение клинической части исследования – Белый П.А., Знойко О.О., Дудина К.Р., Климова Е.А., Сафиуллина Н.Х., Родникова Е.М.; анализ и обработка данных – Знойко О.О., Дудина К.Р.; написание текста статьи – Белый П.А., Дудина К.Р., Знойко О.О.

Для цитирования: Белый П.А., Дудина К.Р., Климова Е.А., Сафиуллина Н.Х., Знойко О.О., Родникова Е.М., Ющук Н.Д. Значение стеатоза печени и метаболических нарушений в формировании тяжелого поражения печени у больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 8–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-8-15>

Статья поступила в редакцию 21.12.2020. Принята в печать 31.03.2021.

The role of hepatic steatosis and metabolic disorders in the formation of severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C

Belyy P.A., Dudina K.R., Klimova E.A., Safiullina N.Kh., Znoyko O.O., Rodnikova E.M., Yushchuk N.D.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

The aim – the role of hepatic steatosis (HS) in the development of severe hepatic fibrosis in patients with CHC remains uncertain. A comprehensive assessment of metabolic disorders and the frequency of detection of HS of varying severity in chronic hepatitis C (CHC) patients in comparison with the stages of fibrotic changes in the liver.

Material and methods. A total of 701 patients with CHC were underwent an assessment of the severity of liver fibrosis and steatosis using transient fibroelastometry (TF) with CAPTM function. In addition, 392 patients underwent a biochemical blood test, including the determination of the lipid profile.

Results and discussion. In the total population of the examined patients, the proportion of patients with the presence and absence of HS was comparable (52 and 48%, respectively), as well as the average age of patients, however, significantly more often HS was detected in men ($p < 0.001$). Obesity, to a greater extent than overweight, was associated with the development of HS. A special group of patients with the most severe liver damage liver cirrhosis (LC) in combination with the degree of HS 2–3 was identified, which was 63% in the group of patients with LC. Analysis of the examination results, depending on the presence of a carbohydrate metabolism disorder, showed the dominance of LC in the group of patients with type 2 diabetes mellitus compared with the group without it ($p < 0.001$). In the subgroups of patients, a number of significant differences in lipid profile parameters were revealed, however, it is not possible to conclude that there is a connection between the stage of HS with any variant of dyslipidemia.

Conclusion. According to TF data, a significant proportion of patients with CHC, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus, revealed an HS of varying severity, and in the overwhelming majority it was recorded in individuals with an increased body mass index. The results of the study do not allow us to consider changes in the patient's lipid profile as a reliable marker of the presence of SP. The analysis allows us to recommend the inclusion in the mandatory diagnostic screening of patients with CHC not only the determination of the stage of liver fibrosis, but also the severity of HS, since patients with a combination of severe fibrosis and HS are at significant risk of developing hepatocellular carcinoma and diseases associated with metabolic disorders.

Funding. The study was partially funded in the framework of the support of scientific projects and research of the A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Contribution. Concept and design – Belyy P.A., Znoyko O.O., Yushchuk N.D.; conducting the clinical part of the study – Belyy P.A., Znoyko O.O., Dudina K.R., Klimova E.A., Safiullina N.Kh., Rodnikova E.M.; data analysis and processing – Znoyko O.O., Dudina K.R.; writing the text of the article – Belyy P.A., Dudina K.R., Znoyko O.O.

For citation: Belyy P.A., Dudina K.R., Klimova E.A., Safiullina N.Kh., Znoyko O.O., Rodnikova E.M., Yushchuk N.D. The role of hepatic steatosis and metabolic disorders in the formation of severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (2): 8–15. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-8-15> (in Russian)

Received 21.12.2020. Accepted 31.03.2021.

Keywords:

chronic hepatitis C, liver fibrosis, hepatic steatosis, liver cirrhosis, transient fibroelastography, type 2 diabetes mellitus, lipid profile

Роль метаболически ассоциированной жировой болезни печени и стеатоза печени (СП) в развитии тяжелого фиброза печени у больных хроническим

гепатитом С (ХГС) остается неопределенной. Гистологически СП характеризуется наличием липидных везикул более чем в 5% гепатоцитов и часто ассоциируется с такими

проявлениями метаболического синдрома, как ожирение и нарушение углеводного обмена, в том числе с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) [1]. В последние годы метаболически ассоциированная жировая болезнь печени стала объектом пристального изучения, в том числе и у больных ХГС. Важную диагностическую проблему представляет оценка степени выраженности СП, поскольку показано, что значительное накопление жира в печени является дополнительным фактором риска развития фиброза, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2].

Наличие СП у больного ХГС, даже после эрадикации вируса гепатита С (HCV) из организма в исходе противовирусной терапии, продолжает влиять на его долгосрочный жизненный прогноз ввиду значительного риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и СД2. Известно, что выраженный СП может быть у больного ХГС с нормальной массой тела, поскольку гепатит С представляет собой самостоятельный фактор риска его формирования (помимо традиционных факторов риска – ожирения, атерогенной дислипидемии, СД2), так как особенностью репликационного цикла HCV является его зависимость от комплекса липопротеинов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП). Структурные белки вируса являются в какой-то мере стеатогенными, нарушая липидный обмен в гепатоците, вследствие чего у 35–70% больных ХГС регистрируется вирус-индуцированная жировая инфильтрация печени [3–7].

В связи с данными обстоятельствами востребованность неинвазивной оценки степени выраженности СП у больных ХГС с применением метода транзитной фиброэластографии (ТФ) чрезвычайно высока, принимая во внимание, что данная методика позволяет избежать биопсии печени и имеет преимущества перед ультразвуковым исследованием (УЗИ) в силу большей вероятности верификации как стеатоза, так и фиброза печени.

Вибрационная контролируемая ТФ – научно обоснованный инструмент для неинвазивной оценки фиброза и СП. Метод количественной оценки СП аппаратом «Fibroscan FS-502» применяют с помощью дополнительной функции Controlled Attenuation Parameter (CAP™). По данным специальных сравнительных исследований, показатели AUC ROC (площадь под кривой ошибок) при выявлении СП ≥ 1 , ≥ 2 и 3 с помощью ТФ были зарегистрированы в диапазонах 0,77–0,97, 0,638–0,92 и 0,67–0,83 соответственно, что позволяет использовать этот метод в том числе для количественной оценки степени выраженности СП в практической медицине и в клинических исследованиях [8]. Многочисленными исследованиями также показано, что этиология гепатита (вирусы HCV, HBV) не влияет на показатели CAP™ с точки зрения точности и специфичности и не вносит различия в оценку степени СП. Важен и тот факт, что степень СП не влияет на оценку стадии фиброза печени [9, 10].

Цель исследования – комплексная оценка метаболических нарушений и частоты выявления СП различной степени выраженности у больных ХГС в сопоставлении со стадиями фиброзных изменений в печени.

Материал и методы

Начиная с 2016 г. на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России выполняется неинвазивная диагностика фиброза печени аппаратом «Fibroscan FS-502» (Echoscens, Франция) у больных вирусными гепатитами. Всего на момент завершения настоящего исследования был обследован 701 пациент с ХГС (57% мужчин и 43% женщин), которым проводили оценку степени выраженности фиброза и СП.

В течение 2 лет (2018–2019) дополнительно в ООО «Лаборатория Литех» были обследованы 392 больных ХГС: 211 (54%) мужчин и 181 (46%) женщина; средний возраст – $49,4 \pm 0,6$ года (от 21 до 79 лет). В данном исследовании проведен отбор пациентов с ХГС, преимущественно имеющих различные проявления метаболического синдрома (ожирение, СД2). Большинству пациентов, помимо стандартного, проведено дополнительное обследование, не входящее в стандарты оказания медицинской помощи больным ХГС в рамках обязательного медицинского страхования.

В ООО «Лаборатория Литех» с целью выявления метаболических нарушений определяли в сыворотке крови следующие показатели: гликированный гемоглобин (норма 4,0–6,2%), липидный профиль [холестерин общий (ХС) – 0,0–5,2 ммоль/л; триглицериды (ТГ) – $<1,7$ ммоль/л оптимальный уровень, 1,7–2,25 ммоль/л пограничный уровень, 2,26–5,64 ммоль/л повышенный уровень; холестерин ЛПОНП 0,26–1,04 ммоль/л, ЛПВП – 1,03–1,55 ммоль/л, ЛПНП $<2,6$ ммоль/л оптимальный уровень, 2,6–3,3 ммоль/л – выше оптимального уровня, 3,4–4,1 ммоль/л – пограничный уровень, 4,1–4,9 ммоль/л – повышенный уровень], а также протеинограмму (белок общий – 64,0–83,0 г/л; альбумин – 40,0–51,0 г/л; α_1 -глобулины – 2,0–5,0 г/л; α_2 -глобулины – 4,0–7,0 г/л; β -глобулины – 5,0–9,0 г/л; γ -глобулины – 8,0–17,0 г/л); преальбумина (0,16–0,42 г/л), холинэстеразы (4620–11 500 ед./л); маркеры вирусных гепатитов (анти-HCV, анти-HBc IgG, генотипирование HCV методом ПЦР); α -фетопротеин (норма 0,5–5,5 МЕ/мл).

ТФ, позволяющая оценить наличие фиброза печени и его стадии, проведена с помощью ультразвуковых преобразовательных датчиков (M+ probe и XL+ probe). При анализе учитывали следующее соответствие стадии фиброза печени по шкале METAVIR и показателя эластичности печени в кПа (F0 – диапазон 1,5–5,8 кПа; F1 – диапазон 5,9–7,2 кПа; F2 – диапазон 7,3–9,5 кПа; F3 – диапазон 9,6–12,5 кПа; F4 $>12,5$ кПа). Количественная оценка СП с помощью дополнительной функции CAP™ выражена в децибелах на метр (дБ/м). При CAP™ $<229,9$ дБ/м – отсутствие стеатоза (S0); 230–249,9 дБ/м – стеатоз I степени (S1), 250–276,9 дБ/м – стеатоз II степени (S2), >277 дБ/м – стеатоз III степени (S3).

При комплексном анализе результатов обследования для корректной интерпретации стадии заболевания у больных ХГС результаты ТФ сопоставлены с данными УЗИ/компьютерной томографии органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопии, которые назначали по показаниям для исключения ЦП и ГЦК.

Таблица 1. Распределение больных хроническим гепатитом С с различным индексом массы тела (ИМТ) в зависимости от степени стеатоза печени

Группа по ИМТ	Количество пациентов без стеатоза печени, S0, абс. (%)	Количество пациентов со стеатозом печени, абс. (%)			
		S1	S2	S3	итого
Норма (n=259)	193 (58)	38 (43)	18 (15)	10 (6)	66 (18)
Избыточная масса тела (n=273)	114 (34)	35 (40)	59 (51)	65 (40)	159 (43)
Ожирение I степени (n=129)	24 (7)	14 (16)	33 (28)	58 (36)	105 (29)
Ожирение II степени (n=28)	3 (1)	1 (1)	3 (3)	21 (13)	25 (7)
Ожирение III степени (n=12)	0 (0)	0 (0)	3 (3)	9 (5)	12 (3)
Всего (n=701)	334 (100)	88 (100)	116 (100)	163 (100)	367 (100)

Критерии включения больных ХГС в исследование:

- возраст 18 лет и старше;
- подтвержденная хроническая HCV-инфекция (методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции) – выявление маркеров HCV-инфекции на фоне нормальной и/или повышенной активности аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови в течение 6 мес и более перед включением в исследование;
- наличие результатов обследования, выполняемого больным ХГС в поликлинике [биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ), общий анализ крови, анти-HCV, HBsAg, анти-ВИЧ, УЗИ органов брюшной полости];
- письменное информированное согласие пациента для участия в исследовании.

Критерии исключения больных ХГС из исследования:

- ВИЧ-инфекция;
- хроническая HBV-инфекция;
- психические заболевания;
- тяжелая соматическая патология и состояния, требующие на момент проведения обследования приема медикаментозной (гормональной, цитостатической, иммуносупрессивной) терапии.

После подписания информированного согласия проведены оценка жалоб, сбор анамнеза жизни и заболевания, физикальный осмотр. При первичном осмотре у всех пациентов измеряли рост, массу тела и оценивали индекс массы тела (ИМТ). Интерпретация ИМТ: <18,5 кг/м² – ниже нормы, ≥18,5...<25 кг/м² – норма, ≥25...<30 кг/м² – избыточная масса тела, ≥30...<35 кг/м² – ожирение I степени, ≥35...<40 кг/м² – ожирение II степени, ≥40 кг/м² – ожирение III степени.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программных пакетов Microsoft Office 2010, SPSS 17.0 (SPSS Inc., США), MacChiSquare 1.2.0.0 (Marley W. Watkins, США). Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На первом этапе настоящего исследования были проанализированы результаты оценки степени СП по данным ТФ в общей группе больных ХГС (n=701). В группе пациентов без СП (n=334) средний возраст составил 43,2±0,57 года, количество мужчин и женщин – 170 (51%) и 164 (49%)

соответственно. В группе пациентов с СП (n=367) средний возраст составил 46,75±0,5 года, количество мужчин и женщин – 230 (63%) и 137 (37%) соответственно. Среди всех обследованных пациентов удельный вес больных с СП и без него оказался сопоставимым (52 и 48% соответственно), как и средний возраст пациентов. Достоверно чаще СП выявлен у мужчин ($p < 0,001$). Поскольку повышенный ИМТ традиционно ассоциируют с возможностью развития СП, далее была проведена оценка распределения больных ХГС с различным ИМТ в зависимости от степени СП (табл. 1).

Из данных табл. 1 следует, что в группе пациентов без СП большинство больных (58%) имели нормальный ИМТ, а минимальное их количество (8%) – ожирение той или иной степени. При этом получены достоверные различия по доле больных без СП среди пациентов с избыточной массой тела по сравнению с таковой при ожирении [114 (34%) и 27 (8%) из 334 соответственно, $p < 0,001$]. В группе пациентов с СП доля пациентов со степенью S2–S3 возрастала по мере выраженности ожирения – 87% (91/105), 96% (24/25) и 100% (12/12).

Таким образом, именно ожирение (ИМТ ≥30 кг/м²) существенно в большей степени, чем избыточная масса тела, было ассоциировано с развитием СП.

Далее был проанализирован ряд лабораторных показателей дополнительно обследованных больных. Средний уровень активности АЛТ в крови составил 89,4±5,6 МЕ/л, АСТ – 65,3±3,03 МЕ/л. Средние показатели протеинограммы у больных ХГС: общий белок – 77,1±0,4 г/л (51,2–95); альбумин – 43,2±0,3 г/л (30,7–55,4); α₁-глобулин – 3,7±0,05 г/л (1,7–6,1); α₂-глобулин – 6,5±0,1 г/л (2,8–12,4); β-глобулин – 7,8±0,1 г/л (1,7–15); γ-глобулин – 16,1±0,3 г/л (1,6–41,3). Уровень гликированного гемоглобина варьировал от 3,6 до 13,1%, среднее значение составило 5,86±0,08%. Таким образом, диапазон колебаний исследуемых лабораторных показателей был достаточно велик, однако их средние значения были в пределах нормы, за исключением активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови.

Поскольку целью данного исследования было изучение факторов риска развития неблагоприятных исходов ХГС, далее было важно выявить основные метаболические нарушения, которые могут влиять на формирование фиброза/цирроза печени, у больных как с СП, так и без него.

Анализ результатов дополнительного обследования 392 больных ХГС позволил выявить у значимой части пациентов нарушение углеводного обмена – СД2, независимого

Таблица 2. Доля больных хроническим гепатитом С (ХГС) с различными стадиями фиброза и степенью стеатоза печени (СП) в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа (СД2)

Группа пациентов (n=272)	Количество пациентов с фиброзом печени, абс. (%)					Количество пациентов со стеатозом печени, абс. (%)			
	F0	F1	F2	F3	F4	S0	S1	S2	S3
ХГС + СП + СД2 (n=60)	5 (8)	9 (15)	9 (15)	15 (25)	22 (37)	–	6 (10)	9 (15)	45 (75)
ХГС + СП без СД2 (n=106)	37 (35)	23 (22)	15 (14)	8 (7)	23 (22)	–	23 (22)	36 (34)	47 (44)
ХГС без СП + СД2 (n=19)	2 (10,5)	2 (10,5)	4 (21)	4 (21)	7 (37)	19 (100)	–	–	–
ХГС без СП и СД2 (n=87)	34 (39,1)	22 (25,3)	16 (18,4)	5 (5,7)	10 (11,5)	87 (100)	–	–	–

фактора формирования СП. В связи с этим для последующих статистических расчетов пациенты, включенные в исследование, были разделены на следующие подгруппы:

- **ХГС с СП:** ХГС + СП с наличием СД2, ХГС + СП без СД2;
- **ХГС без СП:** ХГС без СП с наличием СД2, ХГС без СП и СД2.

Комплексный анализ результатов ТФ с оценкой стадии фиброза и степени СП был выполнен 272 из 392 пациентов. Доля больных с различными стадиями фиброза и степенью СП в исследуемых подгруппах больных ХГС представлена в табл. 2.

В целом в группе больных ХГС вне зависимости от наличия/отсутствия СД2 только у 36 (13%) из 272 человек не получено данных о наличии фиброза (F0) и стеатоза (S0) печени. Доля больных со стадиями фиброза печени F3–F4 в общей группе составила 35% (94 из 272), среди них СП отсутствовал (S0) у 26 (28%) из 94 человек, S1 выявлен у 10 (11%), S2 – у 8 (9%), S3 – у 50 (53%). Доля больных с F4 в общей группе составила 23% (62 из 272), среди них СП отсутствовал (S0) у 17 (27%) человек, S1 выявлен у 6 (10%), S2 – у 6 (10%), S3 – у 33 (53%).

По данным комплексного обследования была выделена особая группа пациентов с максимально тяжелым поражением печени (ЦП в сочетании с S2–S3), которая составила 63% (39 из 62) в группе больных ЦП. Данная группа в 24 (62%) из 39 случаев была представлена мужчинами, и у всех регистрировали повышенный ИМТ [избыточная масса тела – у 7 (18%) из 39, ожирение I степени – у 9 (23%), ожирение II степени – у 12 (31%), ожирение III степени – 11 (28%)].

Анализ результатов обследования больных ХГС в зависимости от нарушения углеводного обмена показал доминирование ЦП в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой без СД: 29 (37%) из 79 и 33 (17%) из 193 человек соответственно ($p<0,001$). Аналогичные данные получены и при анализе степени выраженности СП: в группе больных ХГС и СД2 СП регистрировали достоверно чаще по сравнению с группой пациентов без СД [60 (76%) из 79 и 106 (55%) из 193 человек соответственно, $p=0,002$], при этом и СП S3 чаще встречали у пациентов с нарушением углеводного обмена [у 45 (75%) из 60 и 47 (44%) из 106 человек соответственно, $p<0,001$].

Таким образом, тяжелое поражение (F3–F4) печени более чем в 50% случаев было ассоциировано с наличием выраженного СП (S3), при этом формирование ЦП преимущественно регистрировали у мужчин, а также у пациентов с различной степенью ожирения и с сопутствующим СД2. СП и ЦП чаще выявляли у больных ХГС с нарушением углеводного обмена.

Были проанализированы показатели липидного профиля сыворотки крови больных ХГС для оценки их диагно-

стической значимости. Данные средних значений показателей липидного профиля у больных ХГС составили: ХС – $4,6\pm 0,1$ ммоль/л (от 1,61 до 9,06); ТГ – $1,22\pm 0,04$ ммоль/л (от 0,3 до 4,51); ЛПОНП – $0,56\pm 0,02$ ммоль/л (от 0,11 до 2,07); ЛПВП – $1,3\pm 0,02$ ммоль/л (от 0,41 до 2,74); ЛПНП – $3,01\pm 0,06$ ммоль/л (от 0,67 до 6,96); индекс атерогенности (ИА) – $2,7\pm 0,07$ (от 0,5 до 7,54). В подгруппах больных ХГС с наличием/отсутствием СД2 средние значения показателей липидного профиля соответствовали норме вне зависимости от стадии фиброза печени, а также вне зависимости от степени СП, за исключением ЛПНП, значения которых у большинства пациентов варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня». Повышение уровня исследуемых показателей липидного профиля определено преимущественно в подгруппе больных ХГС с наличием СП, в то же время единственный показатель, продемонстрировавший достоверные различия между подгруппами пациентов, – доля пациентов с повышенным содержанием ЛПВП в сыворотке крови, которая была выше у больных ХГС без СП в сравнении с группой пациентов с наличием СП (35 и 18%, $p=0,001$).

Частота выявления повышенных уровней ХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ИА, сниженного уровня ЛПВП в подгруппах больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени и наличия/отсутствия СД2 представлена в табл. 3.

Из данных табл. 3 следует, что имеются достоверные различия по частоте выявления гиперхолестеринемии в зависимости от степени выраженности фиброза печени F0–F1/F2–F4 в группах больных с наличием или отсутствием СП без сопутствующего СД2. В группе пациентов со стадиями фиброза печени F2–F4 существенно ниже были доли больных с гиперхолестеринемией без СД2 и вне зависимости от факта наличия СП, а также больных с триглицеридемией при наличии СД2 и СП.

Во всех 4 подгруппах доля людей со сниженным уровнем так называемого хорошего ХС (ЛПВП) чаще регистрируется у пациентов с выраженным фиброзом печени (F2–F4), однако только в группе пациентов с СП, но в отсутствие дополнительного фактора риска (СД2) она достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, имеющих минимально выраженный фиброз печени. При наличии метаболических нарушений (СП ± СД2 либо только СД2) снижение уровня данного показателя регистрируется более чем у трети (31–44%) пациентов. При статистическом анализе доля людей со снижением уровня ЛПВП была достоверно меньше в группе пациентов без СП и СД2 по сравнению с подгруппами пациентов с СД2 вне зависимости от наличия СП и в группе без СД, но при наличии СП ($p<0,001$).

Таблица 3. Частота выявления клинически значимых изменений показателей липидного профиля в подгруппах больных хроническим гепатитом С в зависимости от стадии фиброза печени и наличия/отсутствия сахарного диабета 2-го типа, %

Группа больных ХГС	ХС	ТГ	ЛПОНП	ЛПВП	ЛПНП	ИА
S + СД (n=106)	33 (31/94*)	8 (7/93)	7 (6/83)	31 (28/91)	9 (8/91)	20 (18/91)
F0–F1 (n=60, 57%)	44 (24/55)	4 (2/54)	4 (2/49)	17 (9/53)	11 (6/53)	9 (5/53)
F2–F4 (n=46, 43%)	18 (7/39)	13 (5/39)	12 (4/34)	50 (19/38)	5 (2/38)	34 (13/38)
p	0,0091	0,0947	0,1838	0,0373	0,3142	0,0034
S - СД2 (n=87)	31 (24/77)	1 (1/75)	1 (1/71)	7 (5/74)	14 (10/74)	11 (8/73)
F0–F1 (n=56, 64%)	38 (20/52)	2 (1/51)	2 (1/47)	4 (2/50)	20 (10/50)	12 (6/49)
F2–F4 (n=31, 36%)	16 (4/25)	0 (0/24)	0 (0/24)	13 (3/24)	0 (0/24)	8 (2/24)
p	0,0463	0,4898	0,4717	0,1727	0,0185	0,6153
S + СД2 + (n=60)	24 (14/59)	12 (7/59)	11 (6/56)	39 (23/59)	10 (6/59)	31 (18/58)
F0–F1 (n=14, 23%)	43 (6/14)	29 (4/14)	25 (3/12)	36 (5/14)	7 (1/14)	64 (9/14)
F2–F4 (n=46, 77%)	18 (8/45)	7 (3/45)	7 (3/44)	40 (18/45)	11 (5/45)	20 (9/44)
p	0,0541	0,0269	0,0711	0,7740	0,6679	0,0020
S - СД2 + (n=19)	17 (3/18)	22 (4/18)	13 (2/15)	44 (8/18)	13 (2/16)	39 (7/18)
F0–F1 (n=4, 21%)	0 (0/4)	25 (1/4)	25 (1/4)	25 (1/4)	0 (0/4)	0 (0/4)
F2–F4 (n=15, 79%)	21 (3/14)	21 (3/14)	9 (1/11)	50 (7/14)	17 (2/12)	43 (6/14)
p	0,3105	0,8796	0,4228	0,3749	0,3827	0,1088

Примечание. Расшифровка аббревиатур дана в тексте; p – сравнение F0–F1 и F2–F4; * – в каждой подгруппе указано количество пациентов, которым был проведен лабораторный тест.

Если не учитывать сопутствующий СД2, доля пациентов со снижением уровня «хорошего» ХС достоверно выше у пациентов со СП по сравнению с пациентами без такового – 34% (51/150) и 14% (13/92) соответственно ($p=0,0008$). В то же время, несмотря на более высокую частоту выявления повышенного уровня ТГ, ЛПОНП и ИА в группе пациентов со СП, выявленные различия по сравнению с группой пациентов без сопутствующего СП недостоверны.

Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами пациентов с СП S1 и S2–S3 в частоте выявления повышенного уровня ХС, ТГ, ЛПОНП, ЛПНП, ИА, сниженного уровня ЛПВП в подгруппах больных ХГС в зависимости от наличия/отсутствия СД2.

Средние значения исследуемых показателей липидного профиля в подгруппах больных ХГС в зависимости от ИМТ соответствовали норме, за исключением показателя ЛПНП, значения которого у большинства больных ХГС варьировали в диапазоне «выше оптимального уровня» (в том числе в группе пациентов с нормальным ИМТ). Значимо чаще у людей с избыточной массой тела и ожирением различной степени тяжести по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела, регистрировали повышение уровней ТГ ($p=0,0084$ и $p=0,0253$ соответственно) и ИА ($p=0,0057$, $p=0,0009$ соответственно), а также снижение уровня ЛПВП ($p<0,0001$).

Таким образом, несмотря на то что при статистическом анализе в разных подгруппах больных выявлен ряд достоверных различий в их липидном профиле, сделать вывод о связи стадии фиброза и СП с каким-либо вариантом дислипидемии не представляется возможным. Однако при СП, СД2 и ожирении значимо чаще выявляется снижение уровня «хорошего» ХС.

В настоящем исследовании проанализирован ряд дополнительных биомаркеров. У больных ХГС с исходом в ЦП показатели уровней преальбумина и холинэстеразы, включенные

в исследование как возможные ранние маркеры развития ЦП, были в пределах референсных значений, в связи с чем данные лабораторные параметры в последующем анализе не учитывали. У 124 (32%) из 392 пациентов обнаружены анти-НВscore IgG (что свидетельствовало о ранее перенесенном вирусном гепатите В), и в 24% (30/124) случаев их выявляли при стадиях фиброза печени F3–F4. Повышение уровня α -фетопротеина определено у 16% (62/379; в диапазоне от 5,5 до 130 МЕ/мл) больных, что позволило рекомендовать данной категории больным проведение углубленного обследования для исключения ГЦК. Обращено внимание, что в 87% случаев повышение этого показателя регистрировали у людей с повышенным ИМТ: у 8 (13%) из 62 человек с нормальной массой тела, у 21 (34%) с избыточной массой тела; у 15 (24%) с ожирением I степени, у 10 (16%) с ожирением II степени; у 8 (13%) с ожирением III степени.

При анализе распределения генотипов HCV в подгруппах больных ХГС с наличием и отсутствием СП в группе пациентов с СП выявлена более высокая доля больных, инфицированных генотипами 2 или 3 (генотип 2 – 16 и 10%, генотип 3 – 30 и 23% соответственно), в то время как доля пациентов, инфицированных генотипом 1, была выше в подгруппе больных без СП (64 и 52% соответственно). Однако в данном случае можно говорить лишь о наблюдаемых тенденциях, поскольку выявленные различия не были статистически значимы.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют констатировать, что, по данным неинвазивного метода количественной оценки СП с помощью ТФ, немногим более чем в половине случаев вне зависимости от наличия СД2 у больных ХГС выявлен СП той или иной степени выраженности, при этом указанные изменения в подавляющем большинстве случаев выявлены у пациентов с повышенным ИМТ. Несмо-

тря на СП и ожирение различной степени, средние значения показателей липидного профиля в подгруппах наблюдаемых больных не превышали референсных диапазонов. Данные результаты не позволяют считать изменения липидного профиля пациента с ХГС достоверным маркером СП.

В настоящем исследовании выявлена существенная разница в риске развития тяжелого фиброза печени в группах больных ХГС с СП в зависимости от наличия СД2. Приблизительно в 20% случаев выявлено сочетание выраженного стеатоза и фиброза печени (F3/S2–3 и F4/S2–3) у больных ХГС, при этом наиболее значимым фактором, ассоциированным с тяжелым поражением печени (F3–F4), было наличие СД2. Это позволяет рекомендовать включение в обязательный диагностический скрининг и в последующий мониторинг больных ХГС не только определение стадии фиброза печени, но и степени выраженности СП как до начала противовирусной терапии, так и после ее завершения, поскольку каждый

5-й пациент остается в зоне риска развития ГЦК и заболеваний, ассоциированных с метаболическими расстройствами. Поскольку СД2 и повышенный ИМТ являются дополнительными факторами риска формирования СП и ЦП как у больных ХГС, так у пациентов, неинфицированных этим вирусом, необходимо регулярное мониторинг состояния ткани печени больных с ожирением и СД2 методом эластографии, что согласуется с мнением зарубежных исследователей [11–13].

Следует отметить, что результаты обследования некоторых пациентов с ХГС не согласуются с выявленными закономерностями (отсутствие выраженного СП у ряда людей с ожирением; наличие СП при нормальном ИМТ). Вероятно, различные варианты поражения печени, особенно на фоне имеющихся метаболических нарушений, могут быть обусловлены генетически детерминированными факторами, изучение которых представляет значительный научный интерес.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация:

Белый Петр Александрович (Petr A. Belyy) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

E-mail: peter_bely@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>

Дудина Кристина Рубеновна (Kristina R. Dudina)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

E-mail: dudinakr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3901-3138>

Климова Елена Анатольевна (Elena A. Klimova) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

E-mail: elena_klimova_@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Сафиуллина Наиля Ханифовна (Nailya Kh. Safiullina) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

E-mail: safiullina06@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8522-4449>

Знойко Ольга Олеговна (Olga O. Znoyko) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

E-mail: olgaznoyko@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Родникова Екатерина Максимовна (Ekaterina M. Rodnikova) – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии

E-mail: rodnikova.km@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1797-3496>

Ющук Николай Дмитриевич (Nikolay D. Yushchuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, член Правления Национального научного общества инфекционистов, председатель Учебно-методической комиссии по инфекционным болезням Координационного совета по области образования «Здравоохранение и медицинские науки»

E-mail: prof.uyshuk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94, N 9. P. 2467–2474.
2. Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database // *Hepatology*. 2011. Vol. 54. P. 463–471.
3. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L. et al. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins – impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease // *Viruses*. 2013. Vol. 5. P. 1292–1324.
4. Del Campo J.A., Romero-Gómez M. Modulation of host lipid metabolism by hepatitis C virus: role of new therapies // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21, N 38. P. 10 776–10 782. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i38.10776>
5. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L., Ballestri S., Romagnoli D., Baldelli E. et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, N 23. P. 7089–7103. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7089>
6. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral related steatosis // *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.* 2002. Vol. 16. P. 185–194.
7. Stevenson H.L., Utay N.S. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era // *Trop. Dis. Travel. Med. Vaccines*. 2016. Vol. 2. P. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40794-016-0038-5>
8. Oeda S., Tanaka K., Oshima A., Matsumoto Y., Sueoka E., Takahashi H. Diagnostic accuracy of fibroscan and factors affecting measurements // *Diagnostics (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 11. P. 940. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110940>
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42.
10. Kumar M., Rastogi A., Singh T., Behari C., Gupta E., Garg H. et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 28. P. 1194–1201. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12134>
11. Lazo M., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a burgeoning problem with unclear solutions // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2020. Vol. 9, N 4. P. 514–517. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.11.28>
12. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2020. Vol. 9, N 2. P. 239–241. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21>
13. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 71, N 4. P. 793–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>

REFERENCES

1. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94 (9): 2467–74.
2. Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011; 54: 463–71.
3. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L., et al. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins – impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease. *Viruses*. 2013; 5: 1292–324.
4. Del Campo J.A., Romero-Gómez M. Modulation of host lipid metabolism by hepatitis C virus: Role of new therapies. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (38): 10 776–82. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i38.10776>
5. Lonardo A., Adinolfi L.E., Restivo L., Ballestri S., Romagnoli D., Baldelli E., et al. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (23): 7089–103. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7089>
6. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral related steatosis. *Fed Am Soc Exp Biol J.* 2002; 16: 185–94.
7. Stevenson H.L., Utay N.S. Hepatic steatosis in HCV-infected persons in the direct-acting antiviral era. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2016; 2: 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40794-016-0038-5>
8. Oeda S., Tanaka K., Oshima A., Matsumoto Y., Sueoka E., Takahashi H. Diagnostic accuracy of fibroscan and factors affecting measurements. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10 (11): 940. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10110940>
9. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Bueverov A.O., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2016; 26 (2): 24–42. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42> (in Russian)
10. Kumar M., Rastogi A., Singh T., Behari C., Gupta E., Garg H., et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 1194–201. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12134>
11. Lazo M., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a burgeoning problem with unclear solutions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9 (4): 514–7. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.11.28>
12. Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020; 9 (2): 239–41. DOI: <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21>
13. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019; 71 (4): 793–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>