

УДК 616.36-002+616.98

ГЕПАТИТ С И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ¹

К.В.Жданов, К.В.Козлов, В.С.Сукачев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в странах Запада. Частота встречаемости жирового гепатоза среди пациентов с вирусом иммунодефицита человека составляет около 30% и 40–72% — среди больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С, и зависит от различных факторов риска, в том числе от наличия в схеме высокоактивной антиретровирусной терапии нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. В связи с этим диагностика неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с коинфекцией вируса иммунодефицита человека и хронического гепатита С должна занимать особое место. Кроме того, у пациентов с вирусом иммунодефицита человека + хронический гепатит С + неалкогольная жировая болезнь печени необходим комплексный подход к лечению, включающий в себя мероприятия по снижению массы тела, коррекцию схем антиретровирусной терапии, а также назначение эффективного лечения хронического гепатита С и медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит С.

HEPATITIS C AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN HIV INFECTED PATIENTS

K.V.Zhdanov, K.V.Kozlov, V.S.Sukachev

Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFL) is the main cause of chronic liver pathologies in westernized countries. The prevalence of fatty hepatosis in HIV patients is about 30% and reaches 40–72% in HIV patients co-infected with HCV, depending on other risk factors, such as NRTI and PI use in ART. Therefore, NAFL diagnostics is warranted in patients with HIV/HCV co-infection. Besides that, for patients having HIV, HCV and NAFL special therapeutic approaches are required to ensure body mass reduction, HCV treatment, and drug therapy for NAFL.

Key words: HIV infection, nonalcoholic fatty liver disease, chronic hepatitis C.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-36-42>

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в странах Запада и к 2030 году, предположительно, станет наиболее частым показанием к трансплантации печени. В последнее десятилетие было показано, что клиническое значение НАЖБП не ограничивается повышением заболеваемости и смертности, ассоциированной с заболеваниями печени. Все больше исследований свидетельствуют о мультисистемности НАЖБП, затрагивающей другие органы в результате реализации множества патологических путей. В частности,

НАЖБП повышает риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек [1].

НАЖБП — патологическое состояние, которое характеризуется избыточным накоплением жировой ткани в печени, сопровождается инсулинорезистентностью и жировой дистрофией более 5% гепатоцитов, выявленной при помощи морфологического исследования ткани печени или протонной магнитно-резонансной спектроскопии. При этом необходимо исключить другие вторичные причины, а также употребление алкоголя (более 30 г этанола в сутки для мужчин и 20 г — для женщин) [2].

¹ Доклад на конференции с международным участием «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Тяжелые и коморбидные формы ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и современные стратегии», 17–18 октября 2016 г., Санкт-Петербург.

Дополнительно для диагностики НАЖБП можно использовать такие критерии, как увеличение окружности талии (более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин), наличие гипертонической болезни либо стойкое повышение артериального давления более 130/85 мм рт. ст., наличие СД 2 типа либо гипергликемия более 5,6 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов (более 1,7 ммоль/л), а также снижение уровня липопротеидов высокой плотности (менее 1 ммоль/л у мужчин и 1,3 ммоль/л у женщин), по результатам биохимического анализа крови [2].

Согласно имеющимся данным, частота встречаемости жирового гепатоза среди пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) составляет около 30% и 40–72% — среди больных, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С (ХГС), и зависит от различных факторов риска, включающих возраст, расу, наличие компонентов метаболического синдрома, вирусную нагрузку и генотип вируса гепатита С, а также наличие в схеме высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов

кинов в ответ на развитие хронического воспалительного процесса, обусловленного различными факторами (изменения в качественном и количественном составе микрофлоры, ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия).

В ответ на такую стимуляцию организм избыточно транслирует супрессоры цитокинов (SOCS), которые блокируют и разрушают инсулиновые рецепторы в реакциях протеосомального окисления [8].

Формирование инсулинорезистентности приводит к гиперинсулинемии и избыточному накоплению глюкозы в печени, а также к активации липолиза в адипоцитах и поступлению жирных кислот в гепатоциты. В свою очередь в печени в результате инсулинорезистентности происходит запуск экспрессии протеина, связывающегося со стерол-чувствительным элементом (SREBP-1), а также белка, связывающегося с углевод-чувствительным элементом (ChREBP), что активирует процессы липогенеза, приводящие к синтезу жирных кислот из избытка глюкозы.

Повышение образования жирных кислот, ставшее следствием вышеописанных процессов, ингибирует транспорт их в митохондрии в результате увеличения содержания малонил-КоА, что вызы-

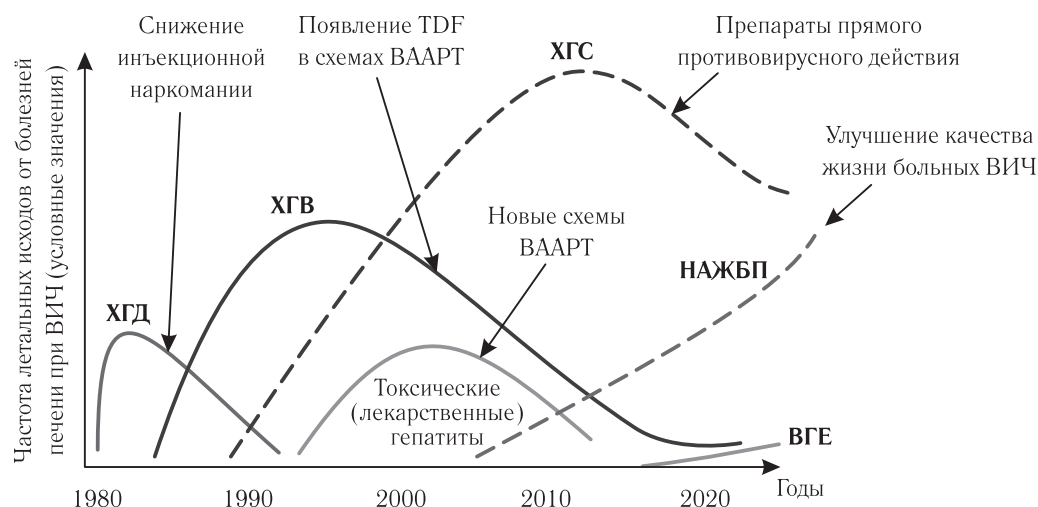


Рис. 1. Эволюция причин смертности от заболеваний печени (1980-е — ближайшее будущее) [7]

протеазы (ИП) [3–5]. При этом использование НИОТ обеспечивает увеличение риска развития НАЖБП на 11% с каждым годом применения [6].

В этой связи НАЖБП представляет особый интерес в ряду заболеваний печени, являющихся в 18% случаев причиной летальных исходов у пациентов с ВИЧ-инфекцией (рис. 1).

Обязательным фактором НАЖБП является инсулинорезистентность, формирование которой связано с повышением продукции провоспалительных цито-

вает усиление эстерификации жирных кислот и накопление образовавшихся триглицеридов в печени (рис. 2).

Вирус гепатита С (HCV), вероятно, индуцирует экспрессию гена SOCS-3, что способствует вовлечению инсулиновых рецепторов в протеосомальное окисление и является одним из основных патологических путей формирования инсулинорезистентности (рис. 3). Кроме того, HCV-core белок снижает синтез в эндоплазматическом ретику-

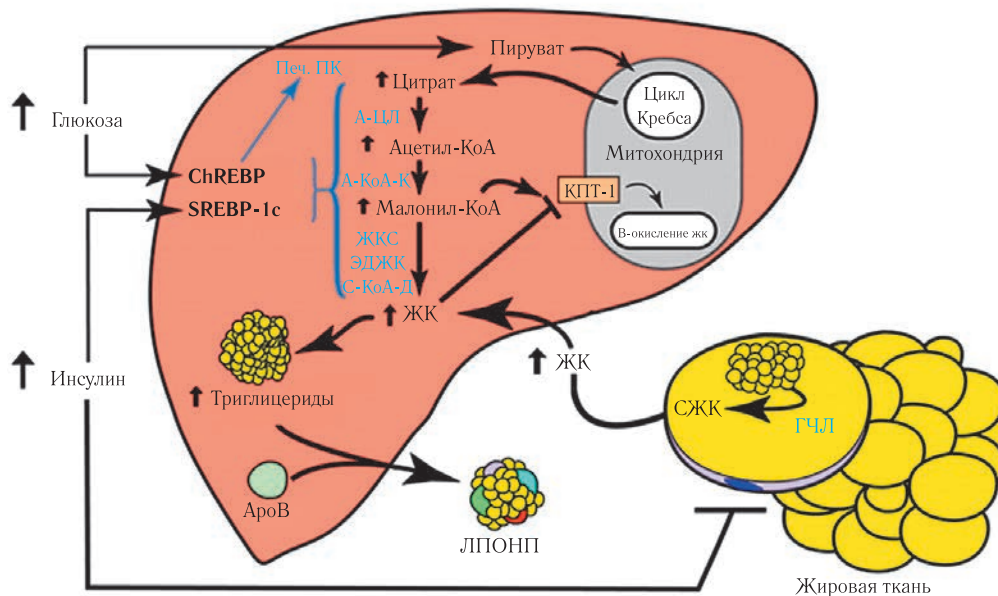


Рис. 2. Инсулинорезистентность и молекулярные медиаторы липогенеза [8]

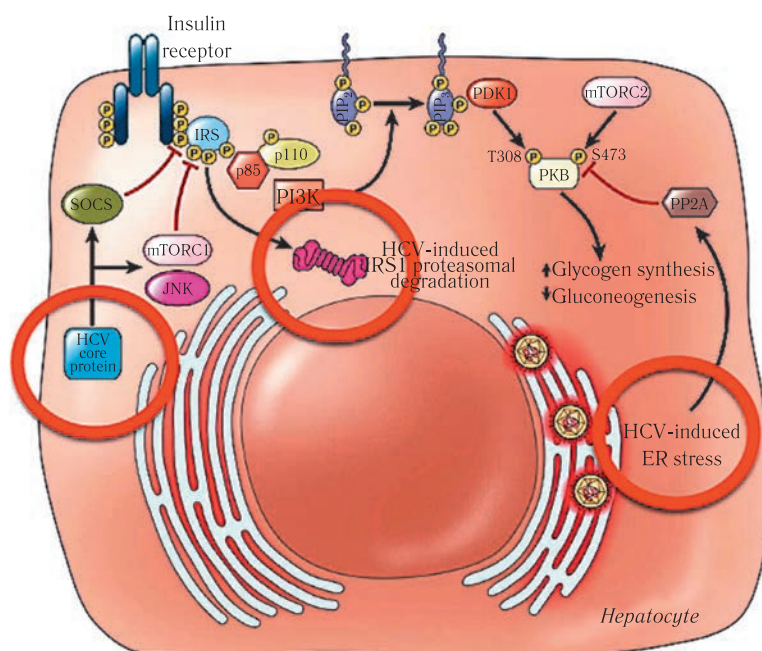


Рис. 3. Влияние HCV на развитие инсулинорезистентности [9]

луме транспортного белка МТР (Microsomal triglyceride transfer protein), транспортирующего триглицериды, что способствует их накоплению в печени.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией гепатотоксичность стоит на первом месте среди наиболее частых серьезных нежелательных явлений, ассоциированных с ВААРТ [4]. При этом выраженность ее варьирует от умеренного бессимптомного повышения сывороточных трансаминаз до развития явлений острой печеночной недостаточности. По данным ретроспективных исследований, частота развития тяжелой ВААРТ-ассоциированной гепатотоксич-

ности составляла около 10%, при этом в 2,6 случаев из 100 она приводила к формированию тяжелых жизнеугрожающих состояний [4]. В этой связи пациенты с исходно неблагоприятным преморбидным фоном, включающим сопутствующую коинфекцию HCV, а также наличие НАЖБП, составляют особую группу риска развития нежелательных явлений ВААРТ в виде гепатотоксичности.

Одним из известных механизмов повреждения печени при применении препаратов, входящих в схемы ВААРТ, является развитие стеатоза и лактоацидоза на фоне применения НИОТ и ИП.

НИОТ могут стать причиной стеатоза посредством ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы- γ , что приводит к снижению уровня репликации митохондриальной ДНК и накоплению триглицеридов, в том числе в печени.

В то же время ИП обеспечивают развитие стеатоза печени посредством повышения экспрессии протеина, связывающегося со стерол-чувствительным элементом [4–6].

Помимо повышения риска гепатотоксичности препаратов ВААРТ, у пациентов с ВИЧ, ХГС и сопутствующей НАЖБП статистически значимо выше частота формирования метаболического синдрома, а также риск развития сосудистых катастроф [6]. Такие факторы, как инсулинорезистентность, СД 2 типа, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, а также перекисное окисление липидов, обеспечивающее поддержание хронического воспалительного процесса, у этой категории больных являются дополнительными критериями формирования жировой дистрофии миокарда и его сосудов, ангиосклероза и жировой дистрофии ткани почки, что приводит к повышению частоты развития ишемической болезни сердца, склероза аортального клапана, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

В связи с этим диагностика НАЖБП у пациентов с коинфекцией ВИЧ и ХГС должна занимать особое место. Основными клиническими критериями при этом являются избыточная масса тела ($\text{ИМТ} > 26 \text{ кг/м}^2$), наличие инсулинорезистентности или СД 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек, а также использование НИОТ и/или ИП в схеме ВААРТ. При этом в протокол диагностики таких пациентов, помимо рутинных методов исследования, необходимо включать липидограмму, определение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина, а также оценку НОМА-индекса.

Кроме того, доказана роль полиморфизма rs738409 гена PNPLA3 (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу) в прогрессировании НАЖБП, а также полиморфизма rs58542926 гена TM6SF2 (элемент 2 трансмембранного надсемейства 6) в регуляции липидного обмена в печени, что делает определение этих полиморфизмов дополнительным диагностическим критерием у пациентов с НАЖБП [2, 10].

Помимо лабораторных тестов, диагностическую ценность имеют инструментальные методы, такие как магнитно-резонансная спектроскопия, а также

биопсия печени, которая является на настоящий момент стандартом дифференциальной диагностики НАЖБП и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Необходимо отметить, что ультразвуковая диагностика ввиду субъективности и недостаточной точности может быть использована лишь в качестве скринингового метода для определения жирового гепатоза.

Еще одним неинвазивным методом диагностики НАЖБП является NAFLD fibrosis score — тест для определения фиброза у пациентов с НАЖБП, использующий в качестве исходных параметров расчета возраст, индекс массы тела пациента, наличие или отсутствие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, а также уровень ферментов АЛТ, АСТ, тромбоцитов и альбумина [11]. Показатели NAFLD fibrosis score могут быть использованы для мониторинга пациентов с НАЖБП, в том числе с определением показаний к медикаментозной терапии этого состояния (рис. 4).

Учитывая описанный выше значительный вклад НАЖБП в прогрессирование фиброза печени, высокую частоту развития сосудистых катастроф у пациентов с ВИЧ и ХГС, необходимо наблюдение данной категории больных при выявлении у них факторов риска развития НАЖБП с целью своевременной диагностики этого состояния (рис. 5).

Пациентам с ВИЧ+ХГС+НАЖБП необходим комплексный подход к лечению, включающий в себя мероприятия по снижению массы тела (индивидуальный подбор диеты с обязательным участием врача-диетолога, физические упражнения), коррекцию схем ВААРТ, а также назначение эффективной терапии ХГС [12].

Из медикаментозных способов терапии в настоящий момент используется метформин, обеспечивающий стимуляцию инсулиновых рецепторов, но приводящий в ряде случаев при длительном приеме к развитию лактоацидоза и обладающий гепатотоксичностью, а также статины, которые снижают риск критических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, улучшают течение посттрансплантационного периода и имеют хороший профиль безопасности у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Применение препаратов витамина Е обеспечивает морфологическое улучшение при НАЖБП. Кроме того, витамин Е рекомендован как препарат первой линии для лечения НАЖБП у детей и подростков (за исключением больных СД 2 типа).

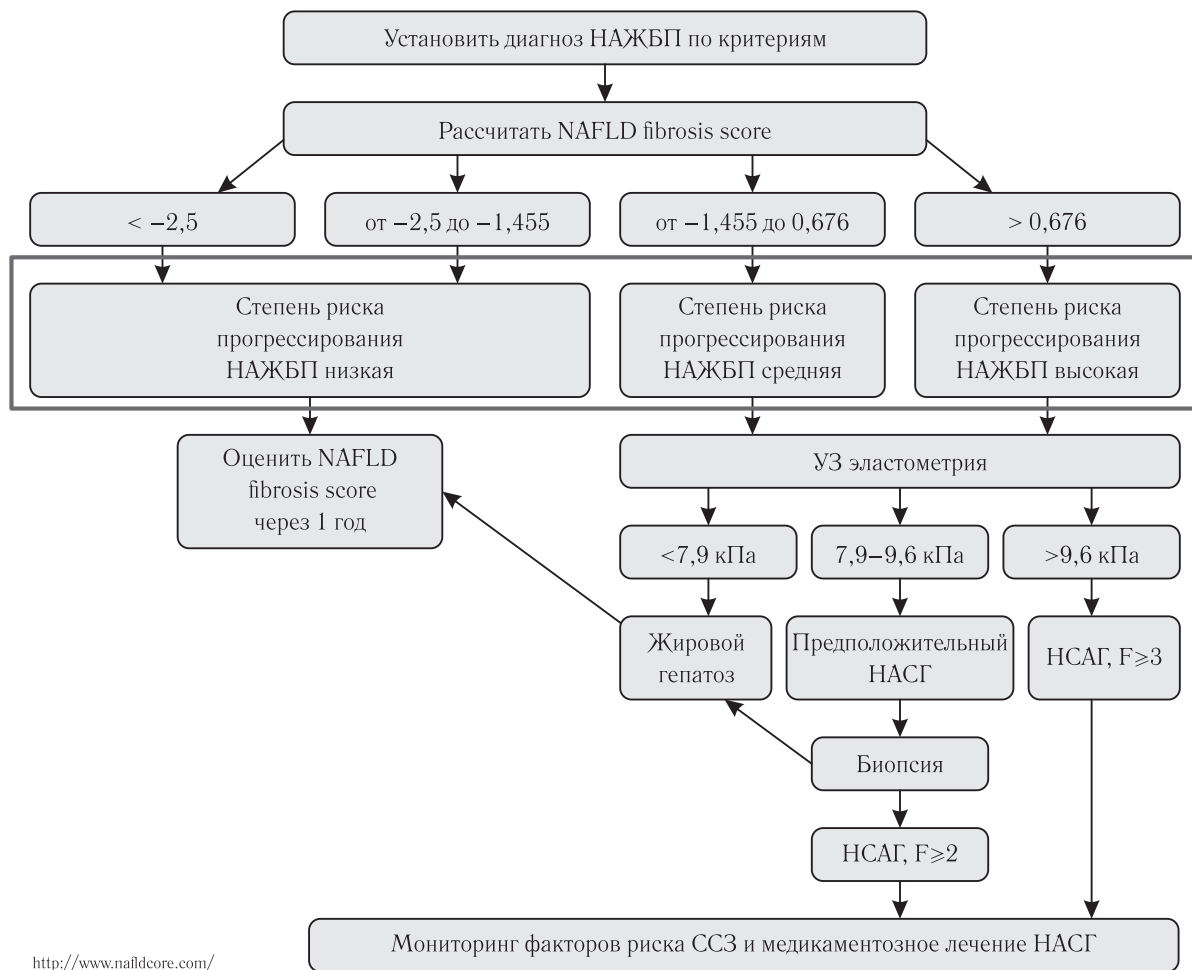


Рис. 4. Алгоритм наблюдения за пациентами с НАЖБП (ВИЧ+ХГС) с использованием NAFLD fibrosis score



EASL-EASD-EASO Clin pract guidelines for the management NAFLD, 2016

Рис. 5. Алгоритм наблюдения за пациентами с факторами риска развития НАЖБП. Рекомендации EASL-EASD-EASO (2016) [2]

Еще одним препаратом, улучшающим гистологическую картину при НАЖБП, является тиозоли-

динедион (пиоглитазон), однако он способствует набору массы тела, а также характеризуется рез-

ким ухудшением морфологических показателей при его отмене [2, 13].

Эффективность же блокаторов рецепторов к ангиотензину в комбинации с пентоксифиллином, рассматривавшихся в качестве схемы лечения НАЖБП, в данный момент имеет слабую доказательную базу.

Перспективными на настоящий момент представляются результаты клинических исследований III фазы по определению эффективности и безопасности новых препаратов для лечения НАЖБП: обетихолиевой кислоты — агониста фарнезоеидных

ские изменения были достоверно взаимосвязаны с уменьшением стадии фиброза у этой группы пациентов, в то время как изменение выраженности стеатоза со стадией фиброза не коррелировало [15].

Перспективными представляются и находящиеся в настоящее время на второй стадии клинических исследований препараты для лечения НАЖБП, в числе которых ингибиторы рецепторов CCR2/CCR5, моноклональные антитела к гомолу-2 лизилоксидазы, антагонисты толл-лайн рецепторов 4 типа (TLR-4) и др. (таблица).

Таблица

Препараты для лечения НАСГ, находящиеся во II фазе клинических исследований [16]

Препарат	Механизм действия	Исследуемая популяция	Исследование
Ценикривирок	Ингибитор CCR2/CCR5	НАСГ с фиброзом печени	CENTAUR
Симтузумаб	Моноклональные антитела к LOXL2 [3]	Фиброз печени, НАСГ	NCT01672866
Арамхол	Стимулятор конъюгации желчных и жирных кислот	НАСГ	Aramchol_005
Лираглутид	Аналог GLP-1 (глюкагоноподобных рецепторов-1)	НАСГ при ожирении	LEAN
GR-MD-02	Ингибитор галектина-3	Фиброз печени и портальная гипертензия при циррозе на фоне НАСГ	NASH-CX
Эмрикасан	Ингибитор каспазы	НАСГ с фиброзом печени	ENCORE-NF
Селонсертиб	Ингибитор ASK1 (апоптоз сигнальной регуляторной киназы-1)	НАСГ с фиброзом F2–F3	GS-US-384-1497 [1, 2]
JKB-121	Антагонист TLR-4	НАСГ	Pro00062677 [3]
NGM-282	Агонист FGF-19 (фактор роста фибробластов-19)	НАСГ	15-0105 [5]
BMS-986036	Агонист FGF-21 (фактор роста фибробластов-21)	НАСГ	MB130-045 [6]
GS-0976	Ингибитор ACC (ацетил коэнзим А карбоксилазы)	НАСГ	GS-US-426-3989 [7]
GS-9674, GS-0976	Агонист FXR (фарнезоеидных рецепторов)	НАЖБП	GS-US-384-3914 [8]
Воликсibat	Агонист ACC Ингибитор ASBT (апикального Na-натрий зависимого транспортера желчных кислот)	НАСГ	NCT02787304 [9]

рецепторов — и элафибранора — агониста рецепторов активации пролиферации пероксисом.

В частности, определено статистически значимое улучшение гистологической картины в печени и уменьшение выраженности фиброза при применении обетихолиевой кислоты на протяжении 72 недель [14].

Применение элафибранора в исследовании GOLDEN-505 сопровождалось уменьшением лобулярного воспаления, а также исчезновением признаков баллонной дистрофии в ткани печени, при этом разрешения стеатоза не отмечалось. Однако было отмечено, что вышеуказанные гистологиче-

Таким образом, наблюдаемые изменения в эпидемиологии и структуре заболеваний печени у больных с ВИЧ-инфекцией требуют более внимательного мониторинга НАЖБП и ее осложнений (НАСГ и цирроз печени).

Успехи ВААРТ и противовирусной терапии у больных ХГС, а также, несомненно, улучшающееся качество жизни таких пациентов не обеспечивают в полной мере предотвращение прогрессирования фиброза при наличии сопутствующей НАЖБП. Даже после успешной вирусной эрадикации (супрессии) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и циррозом или выраженным фиброзом на фоне существующей коморбидно-

сти (НАЖБП) на первый план выходят расстройства, связанные с нарушением гомеостаза в углеводном и жировом обмене, что может привести к развитию печеночных осложнений, а прогрессирование

НАЖБП у данной категории больных обеспечивает формирование высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17], которые во многом определяют летальность у данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Byrne C.D. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 62, No. 1, pp. 47–64.
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 64, No. 6, pp. 1388–1402, doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut.*, 2006, Vol. 55, pp. 123–130.
4. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, Vol. 8 (12), pp. 1002–1012.
5. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G., Asher D., Campin R., Medina S., Goodman Z., Parker R., Lifson A., Capozza T., Bavaro M., Hale B., Hames C. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2009, Vol. 50 (5), pp. 464–473, doi: 10.1097/QAI.0b013e318198a88a.
6. Guaraldi G., Squillace N., Stentarelli C., Orlando G., D'Amico R., Ligabue G. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *HIV/AIDS*, 2008, Vol. 47, pp. 250–257.
7. Soriano V., Barreiro P., Sherman K.E. The Changing Epidemiology of Liver Disease in HIV Patients. *AIDS Rev.*, 2013, Vol. 15, pp. 25–31.
8. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 114, No. 2, pp. 147–152.
9. Pinzani M. Fatty Liver Disease: co-factor of HCV and evolving disease entity [Internet]. Available from: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/jm/gepatology/2016/prez/2-1-1.pdf>.
10. Wang X., Liu Z., Wang K., Wang Z., Sun X., Zhong L., Deng G., Song G., Sun B., Peng Z., Liu W. Additive Effects of the Risk Alleles of PNPLA3 and TM6SF2 on Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in a Chinese Population. *Front. Genet.*, 2016, Vol. 7, pp. 140, doi: 10.3389/fgene.2016.00140.
11. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, pp. 237–264.
12. Жданов К.В., Гусев Д.А., Козлов К.В., Шишкин М.К., Сукачев В.С., Шахманов Д.М., Жабров С.С. Эффективность и безопасность противовирусной терапии военнослужащих, больных хроническим гепатитом С // Военно-медицинский журнал. 2015. Т. 336, № 4. С. 44–49. [Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V., Shishkin M.K., Sukachev V.S., Shakhmanov D.M., Zhabrov S.S. Effectiveness and safety of antiviral therapy of military personnel suffering from chronic hepatitis C. *Military-medical Journal*, 2015, Vol. 336, No. 4, pp. 44–49 (In Russ.)].
13. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. Pioglitazone, Vitamin E or placebo for NASH. *New Engl. J. Med.*, 2010, Vol. 362, pp. 1675–1685.
14. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., Chalasani N., Dasarathy S., Diehl A.M., Hameed B., Kowdley K.V., McCullough A. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, Vol. 385 (9972), pp. 956–965.
15. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 2016, Vol. 150, pp. 1147–1159.
16. <http://clinicaloptions.com>.
17. Таланцева М.С., Жданов К.В., Шустов С.Б., Барсуков А.В., Козлов К.В., Свеклина Т.С. Особенности суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С // Артериальная гипертензия. 2012. Т. 18, № 1. С. 61–65. [Talanцева M.S., Zhdanov K.V., Shustov S.B., Barsukov A.V., Kozlov K.V., Svekлина T.S., *Arterial Hypertension*, 2012, vol. 18, No. 1, pp. 61–65. (In Russ.)].

Статья поступила: 09.01.2017 г.

Контактная информация: Козлов Константин Вадимович, e-mail: kosttiak@mail.ru

Коллектив авторов:

Жданов Константин Валерьевич — член-корреспондент РАН, начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ; Главный инфекционист МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, zhdanovkv@rambler.ru;

Козлов Константин Вадимович — д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, kosttiak@mail.ru;

Сукачев Виталий Сергеевич — к.м.н., преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6, dr.sukachev@gmail.com.