

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ

В.А.Саварина

Гомельский государственный медицинский университет,
ул. Ланге 5, 246000, г. Гомель, Республика Беларусь

Широко применявшаяся до недавнего времени комбинированная терапия хронического вирусного гепатита С рибавирином и препаратами неглицированного интерферона могла приводить к развитию у пациентов гиперхолестеринемии, увеличивающей риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, что временами требовало дополнительного назначения гиполипидемических средств. Теперь же сочетание интерферона и рибавирина уходит в прошлое, и на первое место выходит терапия противовирусными препаратами прямого действия, которая также требует оценки кардиоваскулярного риска и рассмотрения вопроса о назначении статинов или других средств. Информации по данному вопросу в литературе недостаточно, а имеющиеся сведения зачастую противоречивы. В данной статье изучается и обобщается описанный в современной литературе опыт применения препаратов прямого противовирусного действия с оценкой динамики уровня липидов крови для решения вопроса о необходимости его фармакологической коррекции.

Ключевые слова: гепатит С; холестерин; триглицериды; дислипидемия; софосбувир; ледипасвир; даклатасвир; устойчивый вирусологический ответ.

Введение. Вирусный гепатит С является распространенным социально значимым заболеванием, поскольку, в основном, поражает людей молодого трудоспособного возраста, приводя их к инвалидности, и основной причиной хронического поражения печени, включая хронический гепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1]. Гепатит С ассоциируется с такими нарушениями липидного и липопротеинового метаболизма, как гепатостеатоз, гипобеталипипротемия и гипохолестеринемия [2]. Подобная связь объясняется тем, что сборка вирусных частиц напрямую зависит от синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Циркулирующие в крови вирионы «спарены» с алипопротеинами В и Е в особые комплексы – липо-вирусные частицы (ЛВЧ). Образование данных частиц выполняет несколько функций: вовлечение липопротеиновых рецепторов в процесс прикрепления и входа вируса в клетку, укрытие эпитопов для обеспечения ускользания от иммунного ответа и использование факторов хозяина для созревания и выделения нового вируса [3].

Гепатит С не только вмешивается в обмен липидов на уровне инфицированной клетки, но и нарушает метаболизм циркулирующих липопротеинов. Печень синтезирует и утилизирует липопротеины, являясь, таким образом, краеугольным

камнем липидного гомеостаза организма. Для транспорта липидов триглицериды (ТГ) упаковываются в липопротеины, окруженные фосфолипидным, холестериновым и амфифильным белковым монослоем. Вирус гепатита С вмешивается в синтез ЛПОНП для производства новых вирусных частиц, а сами вирионы образуют ЛВЧ, связываясь как с синтезированными в печени богатыми триглицеридами липопротеинами, содержащими апоВ-100, так и липопротеинами тонкокишечного происхождения, содержащими апоВ-48, что указывает на активный обмен вирионами между липопротеинами [4].

В структуре вируса присутствуют «стеатогенные» белки, нарушающие липидный обмен гепатоцита. Вирус экспрессирует HCV core белок, благодаря чему подавляет активность микросомального белка, принимающего участие в секреции ТГ и ЛПОНП, и уменьшает синтез алипопротеинов, выводящих липиды из печеночной клетки, что приводит к их аккумуляции и усугублению жировой дегенерации гепатоцитов [5].

Белки оболочки вируса обнаруживаются также на поверхности липопротеинов, лишенных инфекционных нуклеокапсидов, в так называемых пустых ЛВЧ. Использование липопротеиновых компонентов вирусом как опосредует его присоединение к рецепторам липопротеидов, так и спо-

способствует укрытию циркулирующих вирусных частиц от распознавания иммуноглобулинами, позволяя, тем самым, вирусу избежать иммунного ответа [2].

Таким образом, очевидно вовлечение липидов хозяина в жизненный цикл вируса. Логичным было бы предположение, что эрадикация инфекционного агента вызывает метаболический сдвиг, отсюда и возникает необходимость изучения данных изменений с их последующей клинической оценкой и решением вопроса о необходимости дальнейшего фармакологического вмешательства.

Цель – изучить изменения параметров липидного обмена под влиянием терапии хронического вирусного гепатита С противовирусными препаратами прямого действия и оценить целесообразность назначения на фоне их применения гиполипидемических средств.

Методы: изучение публикаций по данной теме за последние 5 лет в базах данных PubMed, Wiley Online Library, Google Scolare.

Результаты и обсуждение. Изучены описанное в современных публикациях применение различных возможных режимов терапии препаратами прямого действия (софосбувир/ледипасвир, софосбувир/рибавирин, софосбувир/симепревив, софосбувир/даклатасвир/±рибавирин, софосбувир/ледипасвир/±рибавирин, даклатасвир/асунапревив, элбасвир/гразопревив, омбитасвир/паритапревив, ритонавир/±дасабувир±рибавирин) и изменение таких параметров липидного обмена, как общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), до начала лечения, по окончании терапии (12 или 24 нед.) и через 12 нед. после окончания лечения [6–11].

Описанные у различных авторов изменения довольно гетерогенны и не всегда совпадают друг с другом. Так, сообщается о применении софосбувира и рибавирина у 55 пациентов в течение 24 нед., при этом устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут у 69%. К 4 нед. терапии произошел рост ЛПНП с 91 ± 4 до 104 ± 5 мг/дл ($p=0,0027$), который продолжился на 12 нед. ($102,6 \pm 5$ мг/дл, $p=0,0029$) и 24 нед. ($106,3 \pm 5$ мг/дл, $p=0,008$) лечения, а также после его окончания (36-я неделя: 107 ± 7 мг/дл, $p=0,0015$; 48-я неделя: 101 ± 5 мг/дл, $p=0,039$). Уровень ТГ, при этом, уменьшился к 4 нед. (с $136,7 \pm 9$ до $98,2 \pm 9$ мг/дл, $p<0,0001$) и оставался стабильным до 36-й нед., когда его значение составило $78,6 \pm 8$ мг/дл для пациентов с рецидивом и $123,7 \pm 13$ мг/дл для пациентов, достигших УВО ($p=0,0055$). Уровень

ЛПВП и общего холестерина у пациентов не изменялся [6].

В другое исследование были вовлечены 973 пациента с хроническим вирусным гепатитом С, получавшие различную безинтерфероновую терапию (софосбувир + рибавирин, софосбувир + даклатасвир ± рибавирин, софосбувир + симепревив, софосбувир + ледипасвир ± рибавирин, омбитасвир + паритапревив + ритонавир ± дасабувир ± рибавирин). До начала лечения средний уровень ХС составлял 163 мг/дл и в ходе лечения увеличился, по сравнению с исходным, на 19 мг/дл на 4 нед., на 21 мг/дл к 8 нед., на 19 мг/дл к 12 нед. и на 17 мг/дл к 24 нед. Через 12 нед. по окончании лечения среднее значение уровня ХС составило 190 мг/дл, увеличившись на 22 мг/дл по сравнению с исходным уровнем. Средний уровень ЛПНП до начала лечения составлял 92 мг/дл, и значения на 4-й, 8-й, 12-й и 24-й нед. терапии и через 12 нед. после ее окончания выросли по сравнению с исходным уровнем следующим образом: +16, +18, +16, +13 и +17 мг/дл. Среднее значение ЛПВП до терапии составляло 48 мг/дл и изменилось на 4-й, 8-й, 12-й и 24-й неделях терапии и через 12 недель по ее окончании следующим образом: +1, +2, +10 и +1 мг/дл. Доля пациентов с уровнем ЛПНП выше 100 мг/дл составила 27,1% до лечения и 58,3% через 12 нед. после лечения ($p<0,001$) [7].

В исследовании на 100 пациентах (режимы софосбувир ± рибавирин, софосбувир + даклатасвир ± рибавирин, софосбувир + симепревив ± рибавирин, софосбувир + ледипасвир ± рибавирин, омбитасвир + паритапревив + ритонавир + дасабувир ± рибавирин, омбитасвир + паритапревив + ритонавир ± рибавирин) приводятся следующие результаты. К 24-й нед. после окончания терапии уровень ХС вырос с 154 ± 34 мг/дл до лечения до 170 ± 37 , ЛПНП – с 80 ± 26 до 102 ± 34 мг/дл. Уровни ТГ особых изменений не претерпели [8].

В другом исследовании 24 пациента получали даклатасвир и асупренавир (24 недели), 76 человек – ледипасвир и софосбувир (12 недель). Уровень ЛПНП после терапии больше вырос у пациентов со вторым режимом терапии (с $87,45$ мг/дл до $122,5$ мг/дл) по сравнению с пациентами, получавшими даклатасвир и асупренавир (с $80,15$ мг/дл до $87,8$ мг/дл). Среднее изменение уровня ЛПНП составило 33,2 для группы ледипасвир + софосбувир и 13,1 для группы даклатасвир + асупренавир [9].

С подобными режимами терапии было проведено исследование другими авторами, включив-

шее 276 человек. Авторы также отмечали, что уровни ТГ и ЛПНП больше выросли у пациентов, получавших именно софосбувир и ледипасвир [10].

Терапия софосбувиром и симепревиrom у 80 пациентов в течение 12 месяцев дала следующие результаты. Уровень ТГ понизился с $100,5 \pm 36$ мг/дл до $81,7 \pm 31,9$ мг/дл, а уровень ХС вырос с $126,1 \pm 28,2$ до $143 \pm 38,5$ мг/дл, уровень ЛПВП повысился с $63,4 \pm 28,9$ до $84,8 \pm 38,1$ мг/дл [11].

Заключение. Во многих исследованиях отмечены повышение концентрации общего холестерина, ЛПНП и снижение концентрации триглицеридов по окончании лечения, причем данные изменения более выражены при применении схем лечения, включающих софосбувир. Однако, единого мнения среди исследователей касательно изменения параметров липидного обмена и зависимости этих показателей от режима терапии нет. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы уточнить характер изменения уровня холестерина, ЛПНП, ЛПВП и ТГ при терапии гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, а также провести клиническую оценку наблюдаемых изменений с решением вопроса о необходимости их фармакологической коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma / T.Vescovo [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2016. – 22 (10). – P.853–861.
2. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins – Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease / D.J.Felmlee [et al.] // Viruses. – 2013. – Vol.5, No.5. – P.1292–1324.
3. Ultrastructural organization of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture / E.Piver [et al.] // Gut. – 2017. – Vol.66 (8). – P.1487–1495.
4. Intravascular transfer contributes to postprandial increase in numbers of very-low-density hepatitis C virus particles / D.J.Felmlee [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol.139. – P.1774–1783.
5. Ткаченко, Л.И. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В.Малеев, Д.М.Сариева // Архив внутренней медицины. – 2015. – №6 (26). – С.50–56.
6. Effect of sofosbuvir and ribavirin treatment on peripheral and hepatic lipid metabolism in chronic hepatitis C virus, genotype 1-infected patients / E.G.Meissner [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol.61. – P.790–801.
7. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels / S.Mauss [et al.] // Antivir Ther. – 2016. – Vol.21. – P.81–88.
8. Worsening of serum lipid profile after direct acting antiviral treatment / S.Gitto [et al.] // Ann. Hepatol. – 2018. – Vol.17, No.1. – P.64–75.
9. Rapid increase in serum low-density lipoprotein cholesterol concentration during hepatitis C interferon-free therapy / S.Hashimoto [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11.
10. Impact of interferon-free antiviral therapy on lipid profiles in patients with chronic hepatitis C genotype 1b / D.Endo [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol.23. – P.2355–2364.
11. Study of changes in lipid profile and insulin resistance in Egyptian patients with chronic hepatitis C genotype 4 in the era of DAAs / Ghada El Sagheer [et al.] // Libyan J. Med. – 2018. – Vol.13, No.1 (doi:10.1080/19932820.2018.1435124).

CHANGES IN LIPID METABOLISM IN THE BACKGROUND OF THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH DIRECT-ACTING ANTIVIRAL MEDICINES

V.A.Savarina

Gomel State Medical University, 5, Lange Str., 246000, Gomel, Republic of Belarus

Combination therapies of chronic viral hepatitis C with ribavirin and interferon preparations, which was widely used until recently, led to hypercholesterolemia development in patients and increase risk of adverse cardiovascular outcomes, which often required administration of hypolipidemic agents. At the present time, combination of interferon and ribavirin is a thing of the past, and a new for the Republic of Belarus therapy with direct-acting antiviral medicines comes out on top, and it also requires cardiovascular risk assessment and consideration of administration of statins or other similar medicines if this risk increases. Study of foreign experience in direct-acting agents use confirms that these drugs, as they achieve a sustained virological response, also increase the level of blood lipids to values, requiring pharmacological correction.

Keywords: hepatitis C; cholesterol; triglycerides; dyslipidemia; sofosbuvir; ledipasvir; daclatasvir; sustained virological response.

Сведения об авторе:

Саварина Валерия Александровна, магистр мед. наук; УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра общей и клинической фармакологии, ассистент; тел.: (+37533) 6843153; e-mail: savarina-valeria@rambler.ru.