

УДК [616.36-002.12:578.891]-07:616.153.96-037

Прогностическая значимость уровня ферритинемии у больных хроническим гепатитом С

Н.К. Саркисянц¹, Э.Г. Григорян²¹Клинический центр «Арменикум», Ереван²Реабилитационное отделение Научно-исследовательского института курортологии и физической медицины Министерства здравоохранения Республики Армения

The prognostic value of ferritinemia level in patients with chronic hepatitis C

N.C. Sargsyants¹, E.H. Grigoryan²¹ Clinical center «Armenicum», Yerevan² Post-treatment department of the Scientific research institute of balneotherapeutics and physical medicine of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia

Цель исследования. Изучить влияние различных факторов на содержание ферритина в крови больных хроническим гепатитом С (ХГС) и исходного уровня ферритина на эффективность терапии пегилированным интерфероном α -2a (ПЭГ-ИФН α -2a) с рибавирином (РБВ).

Материал и методы. Уровень ферритина определялся у 67 больных ХГС с применением двустороннего твердофазного иммуноферментного метода. У 32 пациентов, получавших ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ, он определялся на нулевой точке, на 12-й неделе и по окончании терапии. Логистическая регрессия была применена для изучения влияния ферритина и других переменных факторов на частоту устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Результаты. Повышенный уровень ферритина наблюдался у 34,3% больных, причем достоверно выше он был у мужчин, чем у женщин ($326,0 \pm 38,4$ против $108,2 \pm 44,7$ нг/дл, $p < 0,05$). Средний уровень ферритина у пациентов, включенных в группу ПЭГ-

Aim of investigation. To study the effect of various factors on the blood ferritin level in patients with *chronic hepatitis C* (CHC) and baseline ferritin level on treatment response rate of pegylated interferon α -2a (PEG-IFN α -2a) combined to ribavirin (RBV).

Material and methods. The level of ferritin was determined in 67 patients with CHC by two solid-phase sandwich immunoenzymatic assays. In 32 patients, who received PEG-IFN α -2a and RBV, it was determined on starting point, on the 12th week and after termination of therapy. Logistical regression has been applied to study effect of ferritin and other variables on frequency of *sustained virologic response* (SVR).

Results. Elevated ferritin level was revealed in 34,3% of patients, and it was significantly higher in men, than in women ($326,0 \pm 38,4$ vs $108,2 \pm 44,7$ ng/dl, $p < 0,05$). The average level of ferritin in the patients included in PEG-IFN α -2a and RBV group, prior to onset of treatment was normal ($241,4 \pm 33,1$), on the 12th week of treatment it turn to be elevated in 90% of patients with average level

Саркисянц Нарина Константиновна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Клинического центра «Арменикум». Контактная информация: sknarina70@mail.ru; Армения, г. Ереван, 0084, ул. Шерами, 2

Sargsyants Narina C. — MD, infectious disease specialist, Clinical center «Armenicum».

Contact information: sknarina70@mail.ru; Armenia, Yerevan, 0084, Sherami street, 2

Григорян Эдуард Грачиевич — заслуженный деятель науки РА, доктор медицинских наук, профессор, главный гастроэнтеролог МЗ РА, научный руководитель реабилитационного отделения НИИ К и ФМ МЗ РА. Контактная информация: Армения, г. Ереван, 0028, ул. Братьев Орбели, 41

Grigoryan Eduard H. — Honored Scientist of the Republic of Armenia, MD, PhD, professor, chief gastroenterologist of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia, scientific supervisor of the Scientific research institute of balneotherapeutics and physical medicine of Ministry of Healthcare of the Republic of Armenia.

Contact information: Armenia, Yerevan, 0028, Orbeli Brothers street, 41

ИФН α -2a и РБВ, до начала терапии был в норме ($241,4 \pm 33,1$), на 12-й неделе лечения отмечено его повышение у 90% больных при средней величине $703,5 \pm 133,4$ нг/дл ($p=0,009$ при сравнении с исходной), а по окончании курса лечения повышение наблюдалось у 66,6% больных при среднем значении $473,6 \pm 96,3$ нг/дл ($p=0,044$ при сравнении с исходным, $p=0,07$ при сравнении с данными 12-й недели). При сопоставлении средних показателей ферритина у больных с УВО на прием ПЭГ-ИФН α -2a в сочетании с РБВ и у пациентов без УВО разница была также заметной, особенно на 12-й неделе.

Выводы. Применение логистического регрессионного анализа показало, что базовый уровень ферритина является независимым предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном α -2a с рибавирином.

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусное лечение, ферритин.

of $703,5 \pm 133,4$ ng/dl ($p=0,009$ at comparison to initial level), and after the end of treatment course elevation was observed in 66,6% of patients at average value of $473,6 \pm 96,3$ ng/dl ($p=0,044$ at to starting point, $p=0,07$ at comparison to the 12-th week data). By comparison of average levels of ferritin in patients with SVR at intake of PEG-IFN α -2a in combination to RBV and in patients without SVR the difference was also apparent, especially at the 12th week.

Conclusions. Application of logistical regression analysis demonstrated, that the baseline ferritin level is independent predictor of sustained virologic response at treatment by pegylated interferon α -2a with ribavirin.

Key words: chronic hepatitis C, antiviral treatment, ferritin.

Генез выраженных нарушений метаболизма железа при *хроническом гепатите С* (ХГС) все еще не до конца ясен, а данные различных исследований весьма противоречивы. При изучении метаболизма железа у этих больных чаще выявляли повышение уровня ферритина и сывороточного железа [2, 3].

Повышенное содержание ферритина, отражая перегрузку железом при ХГС, приводит к усилению липопероксидации и фиброзированию печеночной ткани, следовательно, ферритин является важным маркёром течения и прогрессирования ХГС [2, 3, 5]. Возможно, первичная гепатопатия, вызванная *вирусом гепатита С* (HCV), в дальнейшем приводит к увеличению накопления железа в печеночной ткани, или первичное повышение содержания железа в печени усугубляется действием вируса. Железо, как известно, сохраняется внутри клеток в виде ферритина и гемосидерина, при этом избыток железа приводит к повышению концентрации последних.

Основное место локализации железа в ткани печени — макрофагальные клетки (клетки Купфера и макрофаги воспалительного инфильтрата) [1–3]. В то же время железо, мобилизуемое из ферритина, являясь катализатором окислительных процессов, может индуцировать свободнорадикальные реакции. Было показано, что уровень ферритина достоверно коррелирует с маркёрами липопероксидации при ХГС [3, 4]. Повышенная продукция свободных радикалов со снижением цитотоксической активности мононуклеаров периферической крови может стать фактором резистентности к интерферонотерапии, особенно у больных с генотипом 1b [4].

Эффективная терапия интерфероном α сопровождается уменьшением выраженности перегрузки железом, что подтверждает наличие патогенетиче-

ской связи между HCV-инфекцией и нарушением обмена железа [3]. Что касается концентрации железа в печени, то она не является предиктором ответа на интерферонотерапию [7, 8]. Снижение уровня сывороточного железа при лечении пегилированным интерфероном и рибавирином наблюдается независимо от ответа на лечение [2]. Содержание ферритина достоверно отличается у респондеров и нон-респондеров (ответивших и не ответивших на интерферонотерапию), чего нельзя сказать о трансферрине и проценте насыщения трансферрина. Гиперферритинемия при лечении больных ХГС может быть вторичной, являясь следствием вызванной рибавирином гемолитической анемии [3].

Целью исследования явилось изучение влияния различных факторов на содержание ферритина в крови больных ХГС, а также влияния стартового уровня ферритина на эффективность терапии *пегилированным интерфероном α -2a* (ПЭГ-ИФН α -2a) в сочетании с *рибавирином* (РБВ).

Материал и методы исследования

Уровень ферритина определяли у 67 больных ХГС с применением двустороннего твердофазного иммуноферментного метода (норма $23,9–336,2$ нг/дл). У 32 пациентов, получавших ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ, ферритин исследовали в исходном состоянии, на 12-й неделе и по окончании терапии. Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS 11.0 и Excel. Все показатели представлены в виде средней $\pm$ одно стандартное отклонение ($m \pm SD$) или средней $\pm$ стандартная ошибка ($m \pm SE$). Для всех тестов различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для количественных исследований была принята гипотеза о том, что выборка извлечена

Таблица 1
Уровень ферритинемии у больных ХГС,
включенных в исследование, $m \pm SE$

Критерий	Ферритин, нг/дл
Пол:	
мужской	326,0 $\pm$ 38,4*
женский	108,2 $\pm$ 44,7
Возраст, лет:	
<30	157,3 $\pm$ 32,1
31–40	357,4 $\pm$ 50,9
41–50	293,7 $\pm$ 90,7
>50	90,6 $\pm$ 18,6
Длительность болезни, лет:	
до 5	198,8 $\pm$ 45,9
от 5 до 10	251,1 $\pm$ 39,1
более 10	546,5 $\pm$ 80,8*
ИМТ:	
<25	232,7 $\pm$ 14,5
25–30	335,9 $\pm$ 63,3
>30	300,6 $\pm$ 73,9
Анти-НВсAg:	
есть	249,4 $\pm$ 49,2
нет	313,3 $\pm$ 49,3
Употребление наркотиков:	
да	326,2 $\pm$ 47,6
нет	262,2 $\pm$ 52,2
Злоупотребление алкоголем:	
да	340,2 $\pm$ 71,7
нет	264,8 $\pm$ 40,5

* $p < 0,05$.

из нормально распределенной совокупности с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При оценке значимости различий между группами количественных показателей попарно связанных выборок с нормальным распределением применяли критерий Стьюдента (paired samples T-test), двух независимых выборок — Levene's Test (independent samples T-test). Непараметрический критерий Манна–Уитни и Уилкоксона использовался в случаях, когда гипотеза о нормальности распределения отвергалась.

Логистическая регрессия была применена с целью изучения влияния различных категорийных и непрерывных переменных факторов, в том числе ферритина, на частоту *устойчивого вирусологического ответа* (УВО). Прогностические факторы включали пол, возраст, массу тела, индекс массы тела (ИМТ), давность заболевания, интерферонотерапию в прошлом, HBV-пастинфекцию, злоупотребление алкоголем, применение наркотиков, уровень ферритина, вирус-

ную нагрузку и были кодированы как дихотомические или порядковые.

Возраст больных подразделен на следующие категории: до 30, от 31 до 40, от 41 до 50, старше 50 лет. По ИМТ пациенты были разделены на 3 категории: до 25 — нормальная масса тела, от 25 до 30 — ее избыток, более 30 — ожирение. Предположительная давность заболевания разбита на категории до 5 лет, от 5 до 10 лет, более 10 лет. Пол, интерферонотерапия в прошлом, HBV-пастинфекция, злоупотребление алкоголем и применение наркотиков в анамнезе, повышенный или нормальный уровень ферритина и высокая или низкая вирусная нагрузка рассматривались в качестве дихотомических факторов (да, нет).

Результаты исследования и их обсуждение

Из обследованных нами 67 пациентов с ХГС повышенный уровень ферритина наблюдался у 34,3%. В табл. 1 представлены различия уровня ферритинемии у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, ИМТ, HBV-пастинфекции, злоупотребления алкоголем и наркотиками в анамнезе. Изучавшийся показатель был достоверно выше у мужчин, чем у женщин (326,0 $\pm$ 38,4 против 108,2 $\pm$ 44,7 нг/дл, $p < 0,05$) и при давности заболевания более 10 лет (до 5 лет — 198,8 $\pm$ 45,9, до 10 лет — 251,1 $\pm$ 39,1 и более 10 лет — 546,5 $\pm$ 80,8 нг/дл, $p < 0,05$).

Средний уровень ферритина у больных, включенных в группу ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ, до начала терапии был в норме (241,4 $\pm$ 33,1), при анализе процентного соотношения у большинства пациентов (78%) он также был в норме (стартовые величины приведены в табл. 2). Однако контрольные данные на 12-й неделе лечения показали повышение содержания ферритина у 90% больных при среднем уровне 703,5 $\pm$ 133,4 нг/дл ($p = 0,009$ при сравнении с исходным), а по окончании курса терапии — у 66,6% при среднем значении 473,6 $\pm$ 96,3 нг/дл ($p = 0,044$ при сравнении с исходным, $p = 0,07$ при сравнении с данными 12-й недели). Повышение уровня сывороточного ферритина в течение лечения в основном не зависело от гемолиза (сопоставление с показателями красного ростка кроветворения), что скорее всего было связано с активацией тканевых макрофагов в ответ на противовирусную терапию.

При сопоставлении средних показателей ферритина у больных с УВО на прием ПЭГ-ИФН α -2a и РБВ (респондеров) и у пациентов без УВО (нон-респондеров) разница была также заметной, особенно на 12-й неделе лечения: 587,6 $\pm$ 114,2 нг/дл у респондеров против 1283 $\pm$ 430 нг/дл у нон-респондеров (табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа из указанных выше прогностических фак-

Таблица 2

Начальные параметры ферритинемии (нг/дл) у больных хроническим гепатитом С и у больных, получавших ПЭГ-ИФН α -2а с РБВ

Группа обследованных	n	Median	SD	SE	Median	Min	Max	95% CI
Больные ХГС	67	325,2	395,7	48,3	208,2	25,9	2855	230,4–419,9
Больные ХГС, получавшие ПЭГ-ИФН α -2а + РБВ	32	241,4	187	33,1	197,9	25,9	829,1	176,6–306,2

Таблица 3

Уровень ферритинемии (нг/дл) у больных хроническим гепатитом С, ответивших и не ответивших на лечение ($m \pm SE$)

Группа обследованных	Исходный	12-я неделя	По окончании терапии
Нон-респондеры	455,9 $\pm$ 152,1	1283,0 $\pm$ 430,0	590,7 $\pm$ 201,2
Респондеры	304,8 $\pm$ 73,3	587,6 $\pm$ 114,2*	450,2 $\pm$ 111,1

* $p=0,045$.

торов УВО установлена значимость лишь таких, как наличие антител к HBcAg и повышенный уровень ферритина. Состоятельность данной модели: $\chi^2=7,4$, $df=2$, $p<0,025$. Влияние комбинации этих независимых предикторов на исход терапии составило 29% ($r^2=0,29$). В среднем у 72% наблюдавшихся больных прогнозирование было правильным. Статистически достоверным оказался только уровень ферритина ($p=0,036$), в то время как значимость HBV-пастинфекции не была достоверной ($p=0,086$). Вероятность ответа на терапию:

$$\log \frac{p}{1-p} = 2,18 - 1,64 \text{ HBV}(1) - 1,97 \text{ FERR}(1),$$

где HBV(1) – наличие антител к HBcAg, FERR(1) – повышенный ферритин.

Выводы

При хроническом гепатите С содержание ферритина достоверно выше у мужчин, а также у пациентов с давностью заболевания более 10 лет.

В процессе лечения пегилированным интерфероном α -2а в сочетании с рибавирином отмечается нарастание уровня ферритина, при этом средние показатели ферритина достоверно выше у нон-респондеров по сравнению с респондерами.

Применение логистического регрессионного анализа показало, что базовый уровень ферритина является независимым предиктором устойчивого вирусологического ответа на терапию пегилированным интерфероном α -2а с рибавирином.

Список литературы

1. Бугеверов А.О., Маевская М.В. Хронический гепатит С и сочетанная патология печени // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 16–21.
1. Buyeverov A.O., Mayevskaya M.V. Chronic hepatitis C and combined liver disease // Farmateka. – 2008. – N 13. – P. 16–21.
2. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С. и др. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 1. – С. 10–17.
2. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirsky V.S. et al. Features of iron metabolism in patients with chronic hepatitis C // Klin. perspektivy gastroenterol. gepatol. – 2009. – N 1. – P. 10–17.
3. Маммаев С.Н., Лукина Е.А., Павлов Ч.С. и др. Показатели метаболизма железа и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных хроническим вирусным гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2003. – Т. 13, № 2. – С. 32–36.
3. Mammayev S.N., Lukina Ye.A., Pavlov Ch.S. et al. Scores of iron metabolism and anti-oxidative activity of blood serum in patients with chronic viral hepatitis C // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2003. – Vol. 13, N 2. – P. 32–36.
4. Barbaro G., di Lorenzo G., Ribersani M. et al. Serum ferritin and hepatic glutathione concentrations in chronic hepatitis C patients related to the hepatitis C virus genotype // J. Hepatol. – 1999. – Vol. 30 (5). – P. 774–782.
5. Ferrara F., Ventura P., Vegetti A. et al. Serum ferritin as a predictor of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104 (3). – P. 605–616.
6. Garrido Serrano A., Guerrero Igea F.J., Lepe Jimenez J.A. et al. Hepatitis C virus infection, increased serum ferritin and hyperinsulinemia // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2001. – Vol. 93 (10). – P. 639–648.
7. Hofer H., Österreicher C., Jessner W. et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40 (6). – P. 1018–1022.
8. Rulyak S.J., Eng S.C., Patel K. et al. Relationships between hepatic iron content and virologic response in chronic hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100 (2). – P. 332–337.