

УДК: 616.98:578.891]-008.83:547.915

**Соломенник А.О., Анциферова Н.В., Бондарь А.Е.,
Могиленец Е.И., Юрко Е.В., Гаврилов А.В.**

СОСТОЯНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Харьковский национальный медицинский университет

С целью оценки состояния показателей липидного обмена обследовано 45 больных хроническим гепатитом С, которым определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности колориметрическим методом в зависимости от возраста и пола пациентов, биохимической активности процесса, вирусной нагрузки и генотипа вируса. Установлено, что большинство больных имеют значительные нарушения липидного обмена зачастую разнонаправленного характера. Наиболее типичным является снижение содержания сывороточных триглицеридов и липопротеинов высокой плотности. Отдельные показатели липидограммы коррелируют с генотипом вируса, вирусной нагрузкой, биохимической активностью процесса, возрастом больных. Показано, что оценка состояния показателей липидного спектра крови у больных хроническим гепатитом С дает возможность индивидуального подхода к патогенетической терапии таких пациентов с учетом выявленных изменений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липидный обмен, стеатоз

Исследования выполнены в рамках НИР «Удосконалення діагностики і лікування гемоконтактних вірусних інфекцій (вірусних гепатитів, ВІЛ-інфекції) та опортуністичних захворювань» (№ Держреєстрації 0110U001815).

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV), традиционно характеризуется длительной персистенцией возбудителя в организме человека и многолетним бессимптомным течением [3]. Однако патологические процессы, происходящие в печени, рано или поздно ведут к нарушению ее функций, одной из которых является участие в жировом обмене [4, 6, 10]. Доказано, что непосредственно сам HCV способен изменять гены клетки, в том числе и те, которые отвечают за метаболизм липидов [11].

В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка показателей обмена липидов у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в зависимости от пола, возраста пациентов, биохимической активности процесса, вирусной нагрузки и генотипа вируса.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 45 больных ХГС. Из них мужчин было 29 (64,4%), женщин – 16 (35,6%). Средний возраст пациентов составил $36,26 \pm 1,65$ лет. Генотипирование вируса проводилось 40 больным, из них у 24 определялась вирусная нагрузка методом полимеразной цепной реакции. Помимо рутинных показателей, всем больным определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «BioSystems» с помощью диагностических наборов фирмы «BioSystems» (Испания).

Контрольную группу составили 26 здоровых доноров. Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и коэффициента корреляции r , в том числе для «малых выборок».

Результаты и их обсуждение

В клинической картине у обследованных больных преобладали проявления астено-вегетативного (64,4%), абдоминально-болевого (60%), диспепсического (33,3%) синдромов, гепатомегалия (91,1%), спленомегалия (46,7%). Несколько реже встречались желтушный (28,9%), лихорадочный (17,8%), артралгический (11,1%) синдромы.

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови составила $1,65 \pm 0,18$ ммоль/л·ч при диапазоне значений от 0,22 до 4,9 ммоль/л·ч. Генотип вируса 1в встречался у 24 (60%), 3а – у 13 (32,5%), 2 – у 3 (7,5%) пациентов.

У обследованных больных выявлено снижение содержания в сыворотке крови ТГ и ЛПВП ($p < 0,01$). Средние значения ОХ, ЛПНП и ЛПОНП не отличались от контрольных цифр (табл. 1). При этом нормальное содержание ТГ и ЛПВП в сыворотке крови наблюдалось у 8 (17,78%) и 11 (24,44%) пациентов соответственно, а значительное повышение этих показателей отмечено у 4 (8,9%). ОХ, ЛПНП и ЛПОНП были повышены у 7 (15,5%), 6 (13,3%) и 4 (8,9%), снижены – у 9 (20%), 11 (24,4%) и 5 (11,1%) больных соответственно.

Проведение корреляционного анализа показало наличие следующих связей: обратной между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови ($r = -0,51$; $p < 0,01$), прямой между содержанием ЛПНП и вирусной нагрузкой ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ОХ и ЛПНП ($r = 0,75$; $p < 0,001$), ТГ и ЛПОНП ($r = 0,97$; $p < 0,01$), ТГ, ЛПОНП и возрастом больных ($r = 0,38$; $p < 0,02$). Зависимости между изучаемыми показателями липидного спектра и полом пациентов не установлено. У больных ХГС с генотипом 3а содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови было ниже, чем у больных с генотипом 1в (табл. 2).

Таблиця 1
Показатели липидного обмена у больных ХГС

Показатель, ммоль/л	Больные ХГС (n=45)	Контроль (n=26)	p
ОХ	4,01±0,21	3,69±0,07	p>0,05
ТГ	1,03±0,07	1,29±0,06	p<0,01
ЛПВП	1,21±0,07	1,43±0,04	p<0,01
ЛПНП	2,28±0,19	2,18±0,07	p>0,05
ЛПОНП	0,5±0,05	0,61±0,03	p>0,05

Таблиця 2
Содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса

Показатель, ммоль/л	Генотип HCV		Контроль (n=26)	p ₁	p ₂	p ₃
	1в (n=24)	3а (n=13)				
ТГ	1,19±0,09	0,86±0,1	1,29±0,06	p<0,02	p>0,05	p<0,01
ЛПОНП	0,54±0,04	0,39±0,05	0,61±0,03	p<0,05	p>0,05	p<0,01

Примечание: p₁ - различие между группами больных ХГС; p₂ - различие между больными ХГС с генотипом 1в и контролем; p₃ - различие между больными ХГС с генотипом 3а и контролем.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследователей [7, 10]. Гипотриглицеридемию у больных ХГС выявил также Телегин Д.Е. (2009). Можно предположить, что это является следствием нарушения выведения липидов из печени, вероятно, в результате снижения синтеза апопротеинов и свидетельствует о накоплении жира в клетках [8, 9].

Выявленное нами снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови у большинства обследованных больных может быть связано с нарушением превращения ХС в его эфиры в результате дефицита фермента лецитинхолестеринацилтрансфераза, которое закономерно возникает при печеночно-клеточном поражении. Это вполне согласуется с установленным нами фактом обратной зависимости между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови больных ХГС: чем более выражен воспалительный процесс в печени, тем, повидимому, сильнее нарушена ее холестеринэстерифицирующая функция. Кроме этого, снижение ЛПВП может быть вызвано недостатком фосфолипидов (ФЛ) в организме и нарушением их синтеза печенью [4, 9].

Наличие прямой зависимости между содержанием ЛПНП у обследованных больных и вирусной нагрузкой, по нашему мнению, объясняется доказанным фактом проникновения HCV в клетку через ЛПНП-рецепторы, экспрессия которых регулируется количеством внеклеточных ЛПНП по принципу обратной связи [10].

Снижение ЛПНП у части больных (24,4%), повидимому, свидетельствует об активации у них клеток Купффера и повышении захвата ими ЛПНП из крови, что создает условия для более активного проникновения вируса в клетки печени и характерно для ранних этапов патологического процесса [9, 10]. В то же время сочетание снижения ЛПНП с нормальными или повышенными значениями ЛПОНП говорит о нарушении процессов их превращения вследствие дефицита фермента липопротеинлипазы [4].

Можно предположить, что более низкое со-

держание ТГ и ЛПОНП у больных с генотипом 3а отражает наличие у них выраженного нарушения выведения липидов из гепатоцитов, что лежит в основе возникновения стеатоза, являющегося закономерным спутником ХГС, вызванного этим генотипом. Речь идет, повидимому, о способности 3а генотипа HCV подавлять связывание апопротеина с ТГ либо его синтез. Наличие же стеатоза само по себе ухудшает прогноз заболевания и негативно сказывается на эффективности противовирусной терапии, хотя и встречается при ХГС далеко не всегда [7, 9].

Вместе с тем, в литературе встречаются и другие данные, касающиеся особенностей липидного обмена у больных ХГС. Так, Дудник В.И. и др. (2009) выявили у них достоверное повышение уровня ТГ, ОХ и ЛПНП и снижение ЛПВП у больных с генотипом 3а по сравнению с аналогичными показателями у больных с 1 генотипом вируса [2]. Панчишин Ю.М. и др. (2001) отмечают частое наличие гипохолестеринемии при ХГС, а Мороз Л.В. и др. (2007) установили зависимость между степенью стеатоза печени по данным пункционной биопсии и снижением содержания ОХ, ЛПНП, повышением уровня ТГ в сыворотке крови таких больных [5]. В то же время Боброва А.О. (2007), исследовав липидограммы 32 больных ХГС, не выявила каких-либо нарушений в липидном обмене у большинства (75%) больных; у остальных (25%) наиболее распространенным проявлением таковых оказались повышение уровня ОХ в сыворотке крови, а так же, в меньшей степени, ЛПНП и ЛПОНП; проведенный ею анализ не позволил установить зависимость между состоянием показателей липидных фракций крови и генотипом вируса, вирусологической и/или биохимической активностью ХГС и полом пациентов [1].

Таким образом, и результаты наших исследований и данные других авторов свидетельствуют о нарушении липидного обмена у большинства больных ХГС. При этом выявленные изменения зачастую носят разнонаправленный характер и являются весьма неоднозначными,

что, по всей видимости, связано с различной давностью и активностью процесса и, вероятно, отражает степень морфологических изменений и функциональных нарушений. Поэтому оценка состояния показателей липидного спектра крови у больных ХГС дает возможность индивидуального подхода к патогенетической терапии таких пациентов с учетом выявленных изменений.

При повышении содержания ХС в сыворотке крови целесообразным представляется назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты [8]. Коррекция нарушений в виде снижения содержания ТГ и ЛПОНП, свидетельствующем о задержке жиров в печени и риске формирования стеатоза в дальнейшем, а также ЛПВП, сигнализирующее о вероятном дефиците ФЛ, может быть проведена эссенциальными ФЛ, метионином, цитраргинином. При наличии уже сформированного стеатоза, основным маркером которого будет значительное повышение уровня ТГ, также показано назначение эссенциальных ФЛ и цитраргинина. Немаловажное значение имеет диета, ограничивающая поступление в организм жиров и углеводов [6, 8].

Выводы

У большинства больных ХГС отмечаются изменения со стороны показателей липидного спектра крови различной выраженности и направленности. Наиболее характерным является снижение у них содержания сывороточных ТГ и ЛПВП.

Выявлена обратная связь между содержанием ЛПВП и активностью АлАТ в сыворотке крови ($p < 0,01$), прямая связь между содержанием ЛПНП и вирусной нагрузкой ($p < 0,05$), ОХ и ЛПНП ($p < 0,001$), ТГ и ЛПОНП ($p < 0,01$), ТГ, ЛПОНП и возрастом больных ($p < 0,02$).

У больных ХГС с генотипом 3а содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови достоверно ниже, чем у больных с генотипом 1в, что, вероятно,

отражает особенности патогенеза заболевания при различных генотипах HCV.

Определение показателей липидограммы у больных ХГС позволяет выявить степень нарушений жирового обмена у каждого конкретного пациента и, соответственно, индивидуально подойти к их коррекции.

Литература

1. Боброва Г.О. Характеристика липидного обмена у больных хроническим гепатитом С / Г.О. Боброва // Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології: Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 11-14.
2. Дудник В.М. Визначення залежності порушень липідного обміну у дітей хворих на хронічний гепатит С від генотипу HCV / В.М. Дудник, Я.А. Медражевська // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів: Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвячена 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 32-34.
3. Игнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 20-30.
4. Макаров В.К. Возрастные особенности липидного спектра сыворотки крови у больных острым вирусным гепатитом А / В.К. Макаров, Е.А. Чайникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 34-37.
5. Мороз Л.В. Стеатоз при хронических вирусных гепатитах / Л.В. Мороз, Г.О. Боброва // Хвороби печінки в практиці клініциста: Науково-практична конференція з міжнародною участю: Мат. конф. – Харків, 2007. – С. 202.
6. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // Рус. мед. журнал. – 2005. – Том 7. – № 2. – С. 61-67.
7. Телегін Д.Є. Частота та засоби корекції стеатозу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити змішаної етіології / Д.Є. Телегін // Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів: Науково-практична конференція з участю міжнародних спеціалістів, присвячена 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ: Мат. конф. – Харків, 2009. – С. 112-115.
8. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9-17.
9. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Ш. Шерлок, Дж. Дули; Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
10. Agnello V. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor / V. Agnello, G. Abel, M. Elfahal [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – V. 96. – P. 12766-12771.
11. Iino S. Hepatitis virus and malignant lymphoma / S. Iino, M. Koike // Nippon. Rinsho. – 2000. – V. 58. – P. 107-111.

Реферат

СТАН ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Соломенник Г.О., Анциферова Н.В., Бондар О.Є., Могиленець О.І., Юрко К.В., Гаврилов А.В.

Ключові слова: *хронічний гепатит С, ліпідний обмін, стеатоз*

З метою оцінки стану показників ліпідного обміну обстежено 45 хворих на хронічний гепатит С, яким визначено вміст у сироватці крові загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої, низької та дуже низької щільності колориметричним методом в залежності від віку та статі пацієнтів, біохімічної активності процесу, вірусного навантаження та генотипу вірусу. Виявлено, що більшість хворих мають значні порушення ліпідного обміну часто різноспрямованого характеру. Найбільш типовим є зниження вмісту сироваткових тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності. Окремі показники ліпідограми корелюють з генотипом вірусу, вірусним навантаженням, біохімічною активністю процесу, віком хворих. Показано, що оцінка стану показників ліпідного спектра крові у хворих на хронічний гепатит С дає змогу індивідуального підходу до патогенетичної терапії таких пацієнтів з урахуванням наявних змін.

Summary

STATE OF LIPID METABOLISM INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Solomennyyk G.O., Antsyferova N.V., Bondar O.Ye., Mohylenets O.I., Turko K.V., Gavrilov A.V.

Key words: *chronic hepatitis C, lipid metabolism, steatosis*

45 patients with chronic hepatitis C were inspected with the purpose to estimate the state of lipid metabolism indices. Total cholesterol, triglycerides, high-, low- and very low-density lipoproteins content was

determined in the blood serum by colorimetric method depending on age and sex of patients, biochemical activity of process, viral loading and genotype of virus. It was determined that most patients had considerable disturbances in lipid metabolism of differently directed character. Decrease of serum triglycerides and high-density lipoproteins content was the most typical. Some indices of lipidogram correlated with the virus genotype, viral loading, biochemical activity of process, patient's age. It has been shown the estimation of lipid spectrum indices in patients with chronic hepatitis C enables to develop an individual approach for pathogenetic therapy by taking into account the present changes.

УДК 616.12-008.315+616.61]-036.1:616.155.194:577.112.5

Риндіна Н.Г., Титова Г.Ю.

РОЛЬ ГЕПСИДИНУ У ФОРМУВАННІ АНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ РІЗНОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО КЛАСУ ЗА НАЯВНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Харківський національний медичний університет

Мета дослідження - вивчення змін активності центрального регулятора метаболізму заліза гепсидину у анемічних хворих з різним функціональним класом хронічної серцевої недостатності за наявності хронічної хвороби нирок та без неї. Матеріали і методи. Концентрацію гепсидину сироватки крові визначали імуноферментним методом. Результати вивчення динаміки гепсидину у анемічних хворих на хронічну серцеву недостатність і хронічну хворобу нирок виявили глибокі порушення у вигляді підвищення його сироваткових концентрацій паралельно зростання функціонального класу хронічної серцевої недостатності та ознак ниркової дисфункції. Висновки. Зростання функціонального класу хронічної серцевої недостатності супроводжується формуванням анемії на тлі високих концентрацій центрального регулятора метаболізму заліза гепсидину незалежно від наявності або відсутності ознак хронічної хвороби нирок. Наростання ниркової дисфункції паралельно зростання тяжкості серцевої декомпенсації супроводжується більш виразною активацією гепсидину, порівняно з хворими без ознак хронічної хвороби нирок, що призводить до формування анемії у хворих на хронічну серцеву недостатність та хронічну хворобу нирок.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, хронічна хвороба нирок, анемія, гепсидин.

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Вступ

Незважаючи на успіхи у лікуванні, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається серйозною медико-соціальною проблемою у всьому світі [1]. Згідно результатів досліджень до факторів, які істотно впливають на перебіг та прогноз ХСН, відносять анемію та ниркову дисфункцію [2]. Анемія часто зустрічається у хворих на ХСН, її розповсюдженість зростає паралельно тяжкості серцевої декомпенсації [3]. Результати європейських реєстрів та численних мета-аналізів демонструють, що анемія діагностується у 22 – 37% хворих на ХСН [4]. Наявність анемії у цієї когорти хворих асоціюється з високою частотою госпіталізацій, зниженням якості життя та толерантності до фізичних навантажень, підвищеним рівнем мозкового натрійуретичного пептиду [4, 5]. Згідно мета-аналізу більш ніж 150 000 пацієнтів з ХСН смертність анемічних хворих була удвічі більшою порівняно з пацієнтами без анемії [4]. Розповсюдженість ниркової дисфункції досить висока у хворих на ХСН, тяжкість хронічної хвороби нирок (ХХН) корелює з тяжкістю ХСН. За результатами дослідження, що включало більш 1 млн дорослого населення США, ХСН та анемія незалежно один від одного збільшують ризик смерті або необхідність у діалізі на 50-100%, а їх комбінація – на 300% [6].

Численні фактори мають відношення до формування анемії у хворих на ХСН. Важлива роль відводиться наявності імунзапалення [7, 8, 9]. Так існує думка, що високі концентрації цитокінів здатні активувати експресію центрального регулятора метаболізму заліза гепсидину, результатом чого є розвиток анемії хронічного запалення (АХЗ) внаслідок блоку заліза у депо зі зниженням доступного для еритропоезу заліза [10].

Гепсидин є 25-амінокислотним пептидом, який синтезується у печінці. Людський гепсидин утворюється з С-термінальної частини 84-амінокислотного попередника. Зв'язок між гепсидином та метаболізмом заліза вперше був показаний у роботі Pigeon та співавторів [11]. Використання сучасних технологій дали можливість показати, що гепсидин є негативним регулятором захоплення заліза у тонкому кишечнику і вивільнення з макрофагів. Існує думка про можливість залучення регулятора метаболізму заліза гепсидину до формування анемії у пацієнтів за наявності ознак серцевої декомпенсації [8]. Проте робіт, які б описували характер змін гепсидину у анемічних хворих на ХСН різного функціонального класу (ФК) за наявності або відсутності ХХН, ми у літературі не знайшли.

Мета дослідження

Вивчення змін активності центрального регу-