

# ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Гвоздецькая М.Г., Юрко К.В., Соломенник А.О., Бондарь А.Е., Могиленец Е.И.,  
Винокурова О.Н., Анцыферова Н.В., Гаврилов А.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, липидный обмен, стеатоз

**Вступ.** 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, при этом нормальная активность АлАТ отмечалась у 11 (24,44%) человек. 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).

Таблица 1

Показатели липидного обмена у больных ХГС

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

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

Показатель, ммоль/л	Генотип HCV		Контроль (n=26)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
	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:** p<sub>1</sub> – различие между группами больных ХГС; p<sub>2</sub> – различие между больными ХГС с генотипом 1в и контролем; p<sub>3</sub> – различие между больными ХГС с генотипом 3а и контролем.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследователей [7, 10]. Гипотриглицеридемия у больных ХГС выявил также Телегин Д.Е. (2009). Можно предположить, что это является следствием нарушения образования и выведения липидов из печени, вероятно, в результате снижения синтеза апопротеинов и свидетельствует о накоплении жира в гепатоцитах [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 лецитинхолестеринацилтрансферазы, 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 сильнее нарушена ее холестеринестерифицирующая 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%), по-видимому, свидетельствует об активации у них клеток Купфера и повышении захвата ими ЛПНП из крови, что создает условия для более активного проникновения вируса в клетки печени, и характерно для относительно 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 содержание 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, по-видимому, 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 боль-

ных 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) отмечает частое наличие гипохолестеринемии при ХГС, а Мороз Л.В. и др. (2007) установила 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 (диета, выбор препарата, доз, схем и т.д.).

В настоящее время существует несколько групп препаратов, так или иначе влияющих на метаболизм жиров: статины (ловастатин и др.), препараты урсодезоксихолиевой кислоты (урсофальк, урсохол и др.), препараты фосфатидилхолина – эссенциальные ФЛ (эссенциале, лиолив, ливолин и др.), донаторы тиоловых соединений (метионин, адemetионин, гептрал), аминокислоты (цитрааргинин), бигуаниды (метформин) и т.д. [6]. Статины являются наиболее сильнодействующими препаратами, снижающими уровень ХС, блокируя его синтез. Однако необходимо помнить о том, что они сами могут вызывать лекарственное поражение печени (Бабак О.Я., 2004). При повышении содержания ХС в сыворотке крови и других признаках холестаза целесообразным представляется назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты [8]. В то же время коррекция нарушений, проявляющихся снижением содержания ТГ и ЛПОНП, свидетельствующих о задержке жиров в печени, лежит в основе формирования стеатоза в

дальнішим, а також содержание ЛПВП сигналізує у вероятном дефіциті ФЛ, може бути проведена есенціальними ФЛ, метіоніном, цитраргініном. При наявності уже сформованого стеатоза, основним маркером якого буде значительне підвищення рівня ТГ, також показано призначення есенціальних ФЛ і цитраргініна. Немаловажне значення має дієта, обмежуюча поступлення в організм жирів і вуглеводів [6, 8].

#### Висновки:

У більшості хворих ХГС відзначаються зміни з боку показателів ліпідного спектру крові різної вираженості і напрямленості. Найбільш характерним є зниження у них содержания сировоточних ТГ і ЛПВП.

Виявлено зворотну зв'язок між содержанием ЛПВП і активністю АЛАТ в сировотці крові ( $p < 0,01$ ), пряма зв'язок між содержанием ЛПНП і вірусною навантаженістю ( $p < 0,05$ ), ОХ і ЛПНП ( $p < 0,001$ ), ТГ і ЛПОНП ( $p < 0,01$ ), ТГ, ЛПОНП і віком хворих ( $p < 0,02$ ).

У хворих ХГС з генотипом 3а содержание ТГ і ЛПОНП в сировотці крові достовірно нижче, ніж у хворих з генотипом 1в, що, вероятно, відображає особливості патогенезу захворювання при різних генотипах HCV.

Визначення показателів ліпідограми у хворих ХГС дозволяє виявити ступінь порушень жирового обміну у кожного конкретного пацієнта і, відповідно, індивідуально підійти до їх корекції.

Рецензент: д.мед.н., професор Крамарєв С.О.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Боброва Г.О. Характеристика ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С [Текст] / Г. О. Боброва / Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів "Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології" (14 листопада 2007 року, м. Харків). – 2007 – С. 11-14.

2. Дудник В.М. Визначення залежності порушень ліпідного обміну у дітей хворих на хронічний гепатит С від генотипу HCV [Текст] / В.М. Дудник, Я.А. Медражевська // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ "Актуальні

проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів" (12-13 лютого 2009 року, м. Харків). – 2009. – С. 32-34.

3. Ігнатова Т.М. Естественное течение хронической HCV-инфекции [Текст] / Т.М. Ігнатова // 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 [Текст] / В. К. Макаров, Е.А. Чайникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 1. – С. 34-37.

5. Мороз Л.В. Стеатоз при хронічних вірусних гепатитах [Текст] / Л.В. Мороз, Г.О. Боброва // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю "Хвороби печінки в практиці клініциста" (1-2 березня 2007 року, м. Харків). – 2007. – С. 202.

6. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение. [Текст] / С.Д. Подымова // Рус. мед. журнал. – 2005. – Том 7. – № 2. – С. 61-67.

7. Телєгін Д.Є. Частота та засоби корекції стеатозу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити змішаної етіології [Текст] / Д.Є. Телєгін // Матеріали науково-практичної конференції з участю міжнародних спеціалістів, присвяченої 85-річчю кафедри інфекційних хвороб ХНМУ "Актуальні проблеми клініки, профілактики ВІЛ-інфекції і парентеральних гепатитів" (12-13 лютого 2009 року, м. Харків). – 2009 – С. 112-115.

8. Фадеенко Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение [Текст] / Г. Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9-17.

9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. [Текст] / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.

10. Agnello V. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor [Text] / V. Agnello, G. Abel, M. Elfahal et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P. 12766-12771.

11. Iino S. Hepatitis virus and malignant lymphoma [Text] / S. Iino, M. Koike // Nippon. Rinsho. – 2000. – Vol. 58. – P. 107-111.

#### ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Гвоздецька М.Г., Юрко К.В., Соломенник Г.О., Бондар О.Є., Могиленець О.І., Винокурова О.М., Анциферова Н.В., Гаєрилов А.В.

Харківський національний медичний університет  
м. Харків, Україна

**Резюме.** Досліджено 45 хворих на хронічний гепатит С. Показано, що в більшості з них мають місце значні порушення ліпідного обміну. Окремі його показники корелюють з генотипом вірусу, вірусним навантаженням, біохімічною активністю процесу, віком хворих.

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

#### ROLE OF BLOOD LIPID SPECTRUM DETERMINATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Gvozdetzskaja M.G., Yurko K.V., Solomennyk A.O., Bondar A.Ye., Mogilenets Y.I., Vinokurova O.N., Antsyferova N.V., Gavrylov A.V.

Charkiv National Medical University  
Charkiv, Ukraine

**Summary.** 45 patients with chronic hepatitis C were examined. It was shown, that the majority of them had significant impairment of lipid metabolism. Some indices of lipid metabolism correlated with viral genotype, viral loading, biochemical activity of the process, age of patients.

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