

УДК 616.98:578.891]-008.83:547.915

*А.О. Соломенник*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## СЛОЖНЫЕ ЛИПИДЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Обследовано 45 больных хроническим гепатитом С. Показано, что у большинства из них имеют место выраженные нарушения липидного обмена. Отдельные его показатели коррелируют с генотипом вируса, вирусной нагрузкой, биохимической активностью процесса, возрастом больных.

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

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (НСV), характеризуется длительной персистенцией возбудителя в организме человека и многолетним бессимптомным течением [1]. Однако патологические процессы, происходящие в печени, рано или поздно ведут к нарушению её функций, одной из которых является участие в жировом обмене [2–4]. Доказано, что непосредственно сам НСV способен изменять гены клетки, в том числе и те, которые отвечают за метаболизм липидов [5].

Липиды – это жирные кислоты и их производные. Жирные кислоты (ЖК) относят к простым липидам, содержащим одну углеводородную цепь с функциональной карбоксильной группой. В настоящее время известно более 800 ЖК, из которых выделяют 10 главных. Они в свою очередь подразделяются на насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные. Некоторые из последних называют незаменимыми или эссенциальными (линолевая, линоленовая, арахидоновая), так как они практически не синтезируются в организме и должны поступать с пищей. ЖК являются структурным компонентом сложных липидов и предшественниками оксипинов или эйкозаноидов (в том числе простагландинов). Сложные липиды подразделяют на нейтральные (триглицериды, холестерин и др.) и полярные (фосфолипиды и др.).

Триглицериды (ТГ) представляют собой сложные эфиры, в которых три остатка ЖК связаны со спиртом и глицерином, выполняют в организме энергетическую роль. Холестерин входит в состав клеточных и субклеточных мембран, является структурным компонентом клеток головного мозга и нервных волокон, предшественником стероидных гормонов, витамина Д3, жёлчных кислот (ЖЧК). Фосфолипиды по своей химической структуре отличаются от ТГ наличием вместо одной ЖК остатка фосфорной кислоты, который в свою очередь имеет эфирную связь с аминоспиртом. В качестве аминоспирта может выступать холин (соединение носит название фосфатидилхолин или лецитин), этаноламин (фосфатидилэтанолламин, кефалин), серин (фосфатидилсерин), глицерин (фосфатидилглицерин). Фосфатидилхолин – главный фосфолипид человеческого организма. Его содержание составляет не менее 50 % суммы всех фосфолипидов. Из-за того, что фракция фосфатидилхолина богата полиненасыщенными (эссенциальными) ЖК, особенно линолевой и линоленовой, она получила название фракции «эссенциальных фосфолипидов». Основная роль фосфолипидов – структурная, так как все без исключения мембраны состоят в основном из фосфолипидов, которые обеспечивают их нормальное состояние и функционирование, в том числе рецепторные функции

© А.О. Соломенник, 2013

клетки (фосфолипиды являются активаторами мембранных белков-рецепторов). Кроме того, фосфолипиды содержат легко отщепляемые метильные радикалы, необходимые для многих биосинтетических процессов, активно участвуют в проведении нервного импульса, активизируют мембранные и лизосомальные ферменты, принимают участие в свертывании крови, реакциях иммунитета, регенерации тканей, переносе электронов по цепи дыхательных ферментов, «помогают» белкам транспортировать нейтральные жиры в составе липопротеинов [2, 6].

Поскольку липиды – вещества, не растворимые в воде, в крови они циркулируют в соединении с белками. Такие транспортные формы жиров называют липопротеинами. Схематически они состоят из липидного комплекса (ядра) и оболочки, представленной фосфолипидами и белками – апопротеинами. В настоящее время известно несколько типов апопротеинов – А1, А2, В, С1, С2, С3 и др. В зависимости от состава и относительной плотности выделяют несколько классов липопротеинов. Липопротеины очень высокой плотности (ЛПОВП) представлены в основном свободными ЖК. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП,  $\alpha$ -ЛП) содержат относительно небольшое количество холестерина и много фосфолипидов; захватывают холестерин из тканей и транспортируют в виде его эфиров в печень. Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, пре  $\beta$ -ЛП) – форма транспорта ТГ из печени к тканям. Синтез ЛПОНП печенью – основной путь выведения из неё нейтральных жиров. Липопротеины низкой плотности (ЛПНП,  $\beta$ -ЛП) содержат значительное количество холестерина и немного фосфолипидов. Основная их масса образуется в крови из ЛПОНП путём отщепления ТГ под действием липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая активируется апопротеином С2, входящим в оболочку ЛПОНП. Липопротеины переходной плотности (ЛППП) – промежуточная форма между ЛПОНП и ЛПНП, содержат эфиры холестерина [2].

Ферментные системы печени катализируют большинство реакций метаболизма липидов. Совокупность этих реакций лежит в основе таких процессов, как синтез ЖК (липогенез), окисление ЖК, синтез фосфолипидов («для себя и на экспорт»), ТГ,

холестерина и его эфиров, аполипопротеинов, ЛПОНП, дегидрохолестерина (предшественника витамина Д3), лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), синтез жёлчных кислот из холестерина, захват ЛПВП, липолиз (распад ТГ, фосфолипидов и т. д.) [2, 3].

ЛХАТ – фермент, катализирующий реакцию этерификации холестерина ЖК с длинной цепью с образованием его эфиров, которые являются ещё менее полярными, чем свободный холестерин, и ещё менее растворимы в воде. Активность ЛХАТ регулируется апопротеином А1, входящим в состав ЛПВП, а также зависит от функционального состояния печени [2, 3].

Примечательным является то, что ЛПНП – основные переносчики холестерина, удаляются из организма преимущественно посредством специфических рецепторов, которые находятся на поверхности гепатоцитов. Такие же рецепторы имеются на клетках Купфера и других клетках [2]. В них холестерин не может метаболизироваться из-за отсутствия соответствующих ферментных систем и, как следствие, накапливается, приводя в конечном итоге к гибели клетки.

Синтез ТГ регулируется количеством свободных ЖК. Недостаток ЖК приводит к липолизу ТГ, избыток – к повышенному его синтезу. Сами ЖК либо поступают в печень с кровью (связанные с альбумином в виде ЛПОВП из пищи), либо синтезируются непосредственно в печени. Нарушение выведения ТГ из печени лежит в основе жировой инфильтрации печени с последующим переходом в жировую дистрофию, стеатогепатит, стеатоз и т. д. Существенная роль при этом принадлежит и фосфолипидам, так как их недостаток способствует задержке нейтрального жира в гепатоцитах [2].

Целью данного исследования явилась оценка показателей обмена липидов у больных ХГС в зависимости от пола, возраста, биохимической активности процесса, вирусной нагрузки и генотипа вируса.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 45 больных ХГС, из них 29 (64,4 %) мужчин и 16 (35,6 %) женщин. Средний возраст пациентов – (36,26±1,65) года. 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 (ОХС), ТГ, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «BioSystems» с помощью диагностических наборов фирмы «BioSystems» (Испания). Контрольную группу составили 26 здоровых доноров.

Полученные данные статистически обрабатывали методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента и коэффициента корреляции *r*, в том числе для «малых выборок».

**Результаты и их обсуждение.** В клинической картине у обследованных больных преобладали проявления астеновегетативного (64,4 %), абдоминально-болевого (60 %), диспептического (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±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 %), вируса 2 – у 3 (7,5 %) пациентов.

У обследованных больных выявлено снижение содержания в сыворотке крови ТГ и ЛПВП ( $p < 0,01$ ). Средние значения ОХС, ЛПНП и ЛПОНП не отличались от контрольных значений (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 %). ОХС, 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 ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ), ОХС 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).

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других исследователей [6–9]. Гипотриглицеридемию у больных ХГС

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных ХГС, ( $M \pm m$ ) ммоль/л

Показатель	Больные ХГС (n=45)	Контроль (n=26)	p
ОХС	4,01±0,21	3,69±0,07	>0,05
ТГ	1,03±0,07	1,29±0,06	<0,01
ЛПВП	1,21±0,07	1,43±0,04	<0,01
ЛПНП	2,28±0,19	2,18±0,07	>0,05
ЛПОНП	0,50±0,05	0,61±0,03	>0,05

Таблица 2. Содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса, ( $M \pm m$ ) ммоль/л

Показатель	Генотип HCV		Контроль (n=26)
	1в (n=24)	3а (n=13)	
ТГ	1,19±0,09* <sup>v</sup>	0,86±0,1* <sup>∞</sup>	1,29±0,06
ЛПОНП	0,54±0,04* <sup>v</sup>	0,39±0,05* <sup>∞</sup>	0,61±0,03

Примечание. \* $p < 0,02$  и # $p < 0,05$  – достоверность различий между группами больных ХГС; <sup>v</sup> $p > 0,05$  – между больными ХГС с генотипом 1в и контролем; <sup>∞</sup> $p$  – между больными с генотипом 3а и контролем.

выявили также О.И. Комарица и М.В. Панчишин [7]. 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 [2].

Выявленное нами снижение содержания ЛПВП в сыворотке крови у большинства обследованных больных может быть связано с нарушением превращения холестерина в его эфиры в результате дефицита фермента ЛХАТ, которое закономерно возникает при печёночно-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, по-видимому, сильнее нарушена её холестеринэстеразная функция. Кроме того, снижение ЛПВП может быть вызвано недостатком фосфолипидов в организме и нарушением их синтеза печенью [2, 3].

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 [8].

Снижение ЛПНП у части больных (24,4%), по-видимому, свидетельствует об активации у них клеток Купфера и повышении захвата ими ЛПНП из крови, что создаёт условия для более активного проникновения вируса в клетки печени и характерно для относительно ранних этапов патологического процесса [2, 9]. В то же время сочетание снижения ЛПНП с нормальными или повышенными значениями ЛПОНП свидетельствует о нарушении процессов их превращения вследствие дефицита фермента ЛПЛ [7].

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 идёт, по-видимому, о способ-

ности 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 [2, 9].

Кроме того, полученные нами результаты позволяют считать, что холестеринемия у обследованных больных в значительной степени обусловлена ЛПНП, сильная прямая связь между ТГ и ЛПОНП свидетельствует о выраженной атерогенности циркулирующих в крови липидов у больных ХГС, с возрастом нарастает содержание этих классов липидов, то есть возраст больных можно рассматривать как фактор риска развития жировой дистрофии печени.

Вместе с тем, в литературе встречаются и другие данные, касающиеся особенностей липидного обмена у больных ХГС. Так, В.И. Дудник с соавт. [10] выявил достоверное повышение уровня ТГ, ОХС и ЛПНП и снижение уровня ЛПВП у больных с генотипом 3а по сравнению с аналогичными показателями у больных с генотипом 1 вируса. Л.В. Мороз с соавт. [11] установила зависимость между степенью стеатоза печени по данным пункционной биопсии и снижением содержания ОХС, ЛПНП, повышением уровня ТГ в сыворотке крови таких больных. В то же время А.О. Боброва [12], исследовав липидограммы 32 больных ХГС, не выявила каких-либо нарушений в липидном обмене у большинства (75%) из них; у остальных (25%) больных наиболее распространённым проявлением таковых оказались повышение уровня ОХС в сыворотке крови, а также в меньшей степени ЛПНП и ЛПОНП; проведённый ею анализ не позволил установить зависимость между состоянием показателей липидных фракций крови и генотипом вируса, вирусологической и/или биохимической активностью ХГС и полом пациентов [12].

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 про-

цесса и, вероятно, отражает степень морфологических изменений и функциональных нарушений. Поэтому оценка состояния показателей липидного спектра крови у больных ХГС даёт возможность индивидуального подхода к патогенетической терапии таких пациентов с учётом 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 фосфолипиды (эссенциале, лиолив, ливолин и др.), донаторы тиоловых соединений (метионин, адеметионин, гептрал), аминокислоты (цитраргинин), бигуаниды (метформин) и т. д. [4, 13]. Статины являются наиболее сильнодействующими препаратами, снижающими уровень холестерина, блокируя его синтез. Однако необходимо помнить, что они сами могут вызывать лекарственное поражение печени. При повышении содержания холестерина в сыворотке крови и других признаках холестаза целесообразным представляется назначение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты [4, 13]. В то же время коррекция нарушений, проявляющихся снижением содержания ТГ и ЛПОНП, что свидетельствует о задержке жиров в печени, лежащей в основе формирования стеатоза в дальнейшем, а также ЛПВП, сигнализирующее о вероятном дефиците фосфолипидов, может быть проведена эссенциальными фосфоли-

пидами, метионином, цитраргинином. При наличии уже сформировавшегося стеатоза, основным маркёром которого будет значительное повышение уровня ТГ, также показано назначение эссенциальных фосфолипидов и цитраргинина. Немаловажное значение имеет диета, ограничивающая поступление в организм жиров и углеводов.

## 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 ( $p < 0,05$ ), ОХС и ЛПНП ( $p < 0,001$ ), ТГ и ЛПОНП ( $p < 0,01$ ), ТГ, ЛПОНП и возрастом больных ( $p < 0,02$ ).

У больных ХГС с генотипом 3a содержание ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови достоверно ниже, чем у больных с генотипом 1b, 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.

## Список литературы

1. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция / С.В. Федорченко. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
2. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
3. 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.
4. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение / С.Д. Подымова // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 7. – № 2. – С. 61–67.
5. Lino S. Hepatitis virus and malignant lymphoma / S. Lino, M. Koike // Nippon. Rinsho. – 2000. – Vol. 58. – P. 107–111.

6. Біохімічні показники в нормі і при патології: Навч. довідник / Д.П. Бойків, Т.І. Бондарчук, О.Л. Іванків [та ін.]; за ред. О.Я. Склярова. – К.: Медицина, 2007. – С. 102–111.

7. *Комариця О.Й.* Особливості обміну ліпідів у хворих на хронічний гепатит С та неходжкінські лімфоми / О.Й. Комариця, М.В. Панчишин // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи и их исходы. – К., 2001. – С. 115–118.

8. 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. – Vol. 96. – P. 12766–12771.

9. *Телегін Д.Є.* Частота та засоби корекції стеатозу печінки у хворих на хронічні вірусні гепатити змішаної етіології / Д.Є. Телегін // Матер. наук.-практ. конф. 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). – Харків, 2009 – С. 112–115.

10. *Дудник В.М.* Визначення залежності порушень ліпідного обміну у дітей, хворих на хронічний гепатит С, від генотипу HCV / В.М. Дудник, Я.А. Медражевська // Там само. – С. 32–34.

11. *Мороз Л.В.* Стеатоз при хронічних вірусних гепатитах / Л.В. Мороз, Г.О. Боброва // Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Хвороби печінки в практиці клініциста» (1–2 березня 2007 року, м. Харків). – Харків, 2007. – С. 202.

12. *Боброва Г.О.* Характеристика ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С / Г.О. Боброва // Матер. наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів «Сучасні підходи до діагностики та лікування у клінічній інфектології» (14 листопада 2007 року, м. Харків). – Харків, 2007. – С. 11–14.

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

#### **Г.О. Соломенник**

##### **СКЛАДНІ ЛІПІДИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С**

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.

#### **А.О. Solomennik**

##### **COMPLEX BLOOD LIPIDS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

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.

*Поступила 13.06.13*