

УДК 616.36-002-022.6-036.12-008.9:577.125]-085

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко

Харківський національний медичний університет

Ключові слова: хронічний гепатит С, ліпіди, УДХК, силімарінові гепатопротектори, інтерферон- α 2b, рибавірин.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.М. Козько, Н.В. Анцыферова, Г.О. Соломеннык, Я.И. Копийченко

В статье представлены результаты исследований липидного обмена у 79 больных хроническим гепатитом С (ХГС) с умеренной активностью процесса. В результате исследования установлено значительное увеличение триглицеридов ЛПВГ, ЛПОНП и снижение ЛПНП; отмечено положительное влияние препарата УДХК на коррекцию нарушений метаболизма липидов у больных ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липиды, УДХК, силимариновые гепатопротекторы, интерферон- α 2b, рибавирин.

FEATURES OF PHARMACOTHERAPY OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIC C

V. Kozko, N. Antsyferova, A. Solmennyk, Ya. Kopyichenko

The results of the study of lipid metabolism in serum of 79 patients with CHC with mild activity process were done. Significant increase of triglycerides, HDL, VLDL and reduction of LDL were noted. The positive influence of the drug UDCA to correction of this type of metabolic disorders was show.

Key words: cronic hepatitis C, lipids, UDCA, silymarin hepatoprotectors, interferon- α 2b, ribavirin

Вступ. Тривала персистенція HCV-інфекції в організмі людини рано чи пізно призводить до порушення функцій печінки, однією з яких є участь у обміні жирів. Цитотоксичний вірус гепатиту С (ВГС) володіє прямою гепатоцелюлярною ушкоджуючою дією, яка є причиною дестабілізації багатьох біохімічних процесів, що протікають в гепатоцитах, перш за все – метаболізму ліпідів [1]. Навіть цитоплазматична мембрана гепатоцита складається з двох ліпідних шарів, основною складовою частиною яких служать фосфоліпіди (ФЛ), що є гомеостатичними структурами [2].

Останні дослідження переконливо доказали тісний зв'язок між клітинним метаболізмом ліпідів та інфекційним процесом: встановлена взаємодія між молекулярними особливостями реплікації HCV, клітинної біології ліпідів і ліпідного обміну в інфікованих пацієнтів [3–6]. У літературі існують дані про те, що HCV викликає порушення метаболізму ліпідів за рахунок клітинного рецептора ліпопротеїду низької щільності (ЛПНЩ), який сприяє ендоцитозу HCV. Внутрішньоклітинні частинки HCV мають помітно вищу щільність, ніж його позаклітинні елементи, що характерно для ЛПНЩ. Збирання та «дозрівання» HCV, що відбувається в ендоплазматичній мережі клітини та її відсіках, стимулює паралельно утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [7–10]. Деорганізація ліпідного спектра з'являється вже через 1–5 років після інфікування HCV і в подальшому при-

зводить до розвитку хронічного стеатогепатиту і цирозу печінки [11–14]. Літературні дані свідчать про те, що ліпідний профіль інфікованих пацієнтів вказує на різні клінічні наслідки HCV-інфекції, зокрема, прогресування хронічних дифузних захворювань печінки. Відомо, що процеси пероксидації ліпідів є одними з важливих в механізмах пошкодження гепатоцитів та розвитку фіброзу [15–19]. Наукові публікації щодо особливостей порушень ліпідного спектра крові при хронічному гепатиті С (ХГС) досьогодні є суперечливими. Вважається, що показники ліпопротеїдів змінюються пропорційно ступеню активності запалення у печінці, а кожен генотип HCV супроводжується власним характером порушень ліпідного обміну в період загострення [20]. Так чи інакше, ліпідні компоненти є чутливими індикаторами патологічного процесу та яскравим проявом зниження функціональної здатності печінки при захворюваннях гепатобіліарної системи. У літературі є поодинокі публікації, які присвячені корекції ліпідного обміну у хворих на ХГС. Особлива увага приділяється антиоксидантам природного походження [21–25]. Між тим, проблема діагностики та терапії метаболічних порушень, що обумовлені HCV-інфекцією, залишається до кінця не вивченою та потребує уточнень. Про важливість та актуальність цієї проблеми свідчить значна частота несприятливих наслідків цього захворювання при досить скромних успіхах терапії.

Мета дослідження: Удосконалення лікування порушень обміну ліпі-

дів у хворих на ХГС шляхом включення до комплексної терапії препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом спостереження служили 79 хворих на ХГС з помірним ступенем активності процесу, які перебували на лікуванні у гепатологічному відділенні Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. Залежно від проведеного лікування хворі були поділені на 3 групи. До 1-ї групи увійшло 26 пацієнтів, які отримували препарати УДХК, що приймалися одноразово перед сном у дозі 10 мг/кг/добу. Пацієнти 2 групи у складі 25 осіб отримували силімаринові гепатопротектори (СГП) по 1 таблетці 3 рази на день. У 3 групу увійшло 28 пацієнтів, яким призначалась подвійна терапія, що включала підшкірне введення інтерферону- $\alpha 2b$ (ИНФ- $\alpha 2b$) по 3 млн через день та рибавірин (РВ) у щоденному режимі в дозі 15 мг/кг/добу. Ефективність призначеної терапії оцінювали через 3 місяці лікування, виходячи із спроможності лікарських препаратів впливати на показники ліпідного обміну у сироватці крові хворих, а саме: поліпшувати чи приводити у відповідність з контрольними значеннями їх початковий рівень. До контрольної групи увійшло 31 практично здорових осіб. Для верифікації діагнозу всім хворим було проведено загальноклінічне, лабораторно-інструментальне обстеження. Етіологію вірусного гепатиту підтверджували результатами ІФА та ПЛР. Дослідження ліпідного спектра крові (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) хворих було проведено традиційним

колориметричним методом. Статистичний аналіз отриманих результатів проводили звичайними прийомами обчислення величин (М), помилок середніх арифметичних, достовірності відмінності (р) за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження ліпідного обміну та аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що до початку терапії у хворих трьох груп відзначено достовірне підвищення ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПНЩ ($p < 0,01$), та зниження ЛПДНЩ ($p < 0,001$). Вміст ЗХ не виходив за межі показників контрольних значень. Вірогідних розбіжностей між групами до початку терапії не було. Отримані результати відображають наявність складних взаємозв'язків між складовими компонентами ліпідного профілю крові. Так, підвищення у сироватці крові вмісту ЛПДНЩ, що містять значну кількість нейтральних жирів та є основною молекулярною формою, в якій ТГ виходять із печінки у кров, взаємозгоджується з підвищеним вмістом останніх. Тобто, синтез ЛПДНЩ печінкою – основний шлях виведення з неї нейтральних жирів, а відтак, і ТГ. У свою чергу, підвищений рівень ТГ пояснюється надлишком жирних кислот, що синтезуються у печінці. До складу ЛПНЩ входить найбільша кількість холестерину та значно менше ТГ. Основна функція ЛПНЩ – постачання холестерину у клітинні мембрани. Зниження ЛПНЩ у сироватці крові обстежених хворих, мабуть, свідчить про активацію у них клітин Купффера та підвищене захоплення ними

ЛПНЩ з крові, що створює умови для найактивнішого проникнення вірусу у клітини печінки [26]. У той же час, поєднання зниження вмісту ЛПНЩ з підвищенням ЛПДНЩ вказує на порушення процесів їх перетворення внаслідок дефіциту ферменту ліпопротеїніпази [27]. ЛПВЩ містять відносно невелику кількість холестерину та багато ФЛ. На відміну від ЛПНЩ, ЛПВЩ витягають на себе мембранний холестерин та транспортують його у вигляді ефірів до печінки. Підвищення вмісту ЛПВЩ у сироватці крові обстежених хворих, можливо, пов'язано як з перенапруженням роботи фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферази, що приймає участь у естерифікації холестерину, так і з надмірним синтезом печінкою ФЛ. Отже, дисбаланс вищезазначених показників як єдиної цілісної системи, у тій або іншій мірі, є невід'ємним супутником ХГС.

На тлі проведеної терапії у групах хворих відзначалася наступна динаміка досліджуваних показників. У хворих 1-ї групи, що одержували препарати

УДХК, через 3 місяці від початку терапії спостерігалось достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення вмісту ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому всі показники досягали контрольних значень. У хворих 2-ї групи, що одержували СГП, після лікування спостерігалось достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому значення ЛПВЩ ($p < 0,05$) та ЛПДНЩ ($p < 0,01$) не досягали контрольних значень. Рівень ЛПДНЩ після лікування майже у 1,5 рази перевищував аналогічний показник у 1-й групі хворих на тлі терапії ($p < 0,01$) та у 3-й групі – майже втричі ($p < 0,01$). Рівень ЛПВЩ та ТГ у порівнянні з 1-ю та 3-ю групами після лікування також був підвищений ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно). У хворих 3-ї групи, що одержували ІНФ- $\alpha 2b + РВ$, спостерігалось достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення вмісту ЛПНЩ ($p < 0,001$). Всі показники досягали контрольних значень (табл.1).

Таблиця 1.

Показники обміну ліпідів у хворих на ХГС до- та на тлі терапії препаратами УДХК ($M \pm m$), ммоль/л

Показник	Хворі на ХГС (n=26)		Контрольна група (n=31)
	до лікування	на тлі лікування	
ЗХС, ммоль/л	3,72±0,12	4,37±0,081	4,41±0,79
ТГ, ммоль/л	2,1±0,09*	0,73±0,031	0,68±0,12
ЛПВЩ, ммоль/л	2,69±0,09#	1,84±0,141	1,47±0,26
ЛПНЩ, ммоль/л	0,59±0,04*	1,12±0,051	1,18±0,21
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,42±0,017#	0,146±0,071 ^c	0,137±0,024

Примітка: Різниця достовірна порівняно з контрольною групою: * – $p < 0,01$; # – $p < 0,001$; з вихідним рівнем: 1 – $p < 0,001$; з 2-ю групою на тлі терапії: ^c – $p < 0,01$.

Таблиця 2.

**Показники обміну ліпідів у хворих на ХГС
до- та на тлі терапії СГП (M±m), ммоль/л**

Показник	Хворі на ХГС (n=25)		Контрольна група (n=31)
	до лікування	на тлі лікування	
ЗХС, ммоль/л	3,55±0,2	4,32±0,09 ²	4,41±0,79
ТГ, ммоль/л	2,31±0,09 ^V	1,3±0,09 ^{2b}	0,68±0,12
ЛПВЩ, ммоль/л	2,71±0,1#	2,25±0,12 ^{*1a}	1,47±0,26
ЛПНЩ, ммоль/л	0,6±0,04 ^{**}	1,14±0,06 ²	1,18±0,21
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,464±0,018#	0,26±0,019V ^{1a}	0,137±0,024

Примітка: Різниця достовірна, порівняно з контрольною групою: * – p<0,05; ** – p<0,02; ^V – p<0,01; # – p<0,001; з вихідним рівнем: ¹ – p<0,01; ² – p<0,001; з 1-ю та 3-ю групами після лікування: ^a – p<0,01; ^b – p<0,001.

Таблиця 3.

**Показники обміну ліпідів у хворих на ХГС
до- та на тлі терапії ІНФ-α2b+РВ**

Показник	Хворі на ХГС (n=28)		Контрольна група (n=31)
	до лікування	на тлі лікування	
ЗХС, ммоль/л	3,71±0,14	4,34±0,081	4,41±0,79
ТГ, ммоль/л	2,17±0,07*	0,69±0,041	0,68±0,12
ЛПВЩ, ммоль/л	3,06±0,24 ^{**}	1,72±0,071	1,47±0,26
ЛПНЩ, ммоль/л	0,53±0,03*	1,18±0,051	1,18±0,21
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,434±0,0018 ^{**}	0,139±0,0131a	0,137±0,024

Примітка: Різниця достовірна, порівняно з контрольною групою: * – p<0,01; ** – p<0,001; з вихідним рівнем: ¹ – p<0,001; з 2-ю групою на тлі терапії: ^a – p<0,01.

Отже, виражений ліпостабілізуючий ефект терапії відзначений у 1-й та 3-й групах.

Висновки. Перебіг ХГС характеризується порушенням ліпідного обміну, що проявляється достовірним підвищенням вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та зниженням ЛПНЩ. Застосування препаратів УДХК у комплексній терапії хворих на ХГС у дозі 10 мг/кг/добу протягом 3 місяців пози-

тивно впливає на стан ліпідного обміну, що дозволяє рекомендувати його для корекції даного виду метаболічних порушень.

Література

1. Лобзин Ю.В. Избранные вопросы терапии инфекционных больных /Ю.В.Лобзина// Рук-во для врачей. С.-Пб.: Фолиант – 2005. – С. 664-703.
2. Титова Н.М. Презентационные материалы: наглядное пособие/ Н.М.Титова, А.А.Савченко, Т.Н.Замай (и др.) // Красноярск: ИПК СФУ. – 2008. – 460с.
3. Иванов А.В. Молекулярная биология вируса гепатита С / А.В. Иванов, А.О. Кузякин, С.Н. Кочетков // Успехи биологической химии. - 2005. - Т. 45. - С. 37-86.
4. Castera L. FibroScan and FibroTest to assess fibrosis in HCV with normal aminotransferases. / L. Castera, J. Foucher et al. // Hepatology. - 2006. №43(2). - P. 373-374.
5. Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis C / L. Castera // Minerva Gastroenterol. Dietol. - 2006. - Vol. 52, № 2. - P. 125 - 134.
6. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева. - М.: Диалект, Бином. - 2005.-890 с.
7. Ge D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge., J. Fellay, A.J. Thompson [et. al.] // Nature. 2009. — Vol. 461, №7262. - P. 399-401.
8. Непомнящих Д.Л. Сравнительная характеристика клинических вариантов хронической микст-инфекции НСУ+НВУ / Д.Л. Непомнящих, Ж.Н. Нохрина, Е.В. Виноградова // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - Т. 134, №6. - С. 98-103.
9. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник: 8-е изд., перераб., доп. и испр. / Д.А. Харкевич. — М.: Гэотар-Медиа, 2005.— С. 373—376.
10. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов, П.О. Богомолов и др. // Под. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. – М.: Литтера, 2009. - 296 с.
11. Abdel-Zaher A.O. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A.O. Abdel-Zaher, R.H. Abdel-Hady [et al.] // Toxicology. – 2008. - № 243. – P. 261–270.
12. Duvnjak L. The metabolic syndrome – an ongoing story / L. Duvnjak, M. Duvnjak // J. Physiol. Pharmacol. – 2009. – Vol.60, suppl. 7. – P. 19–24.
13. Perumalswami P. Steatosis and progression of fibrosis in untreated patients with chronic hepatitis C infection / P. Perumalswami, D.E. Kleiner, G.Lutchman et al. // Hepatology. – 2006. – Vol. 43, №4, – P. 780–787.
14. Asselah T. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter?/ T. Asselah, L. Rubbia-Brandt, P. Marcellin [et all.] // Gut. 2006 January; 55(1): 123-130.
15. Zeisberg M. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition / M. Zeisberg, C. Yang, M. Martino // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 23337–23347.
16. M.A. Rodgers. Lipid metabolite profiling identifies desmosterol metabolism as a new antiviral target for hepatitis C virus / Rodgers M.A., Villareal V.A., Schaefer E.A [et all] // J Am Chem Soc. – 2012. - Vol. 134, №16. - P. 1099-103.
17. Blackard J.T. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem / J.T. Blackard, M. Tarek Shata [et al.] // Hepatology. - 2008. - Vol. 47, № 1. - P. 321-331.
18. Jhaveri R. Domain 3 of hepatitis C virus core protein is sufficient for intracellular lipid accumulation // R. Jhaveri, G. Qiang, A.M. Diehl // J Infect Dis. – 2009. –Vol. 200, №11. – P. 1781–1788.
19. Zeisberg M. Fibroblasts derive from hepatocytes in liver fibrosis via epithelial to mesenchymal transition / M. Zeisberg, C. Yang, M. Martino // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282. – P. 23337–23347.
20. Исаков В.А. Хронический вирусный гепатит С с нормальным уровнем аминотрансфераз: лечить или не лечить? / В.А. Исаков // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. - 2008. - Т.1, №1. - С.20-23.

21. В. Герок. Заболевания печени и желчевыделительной системы / Герок В. Блюм Х. Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: «Медпресс-Информ», 2009. – С. 79-94.
22. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. - №3. – С. 7-13.
23. Романцов М.Г. Тройная терапия хронического вирусного гепатита С / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.А. Гуренкова // Врач. - 2007. - №6. -С.1-4.
24. Aurora R. Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans / R. Aurora // J. Clin. Invest. — 2009. - Vol. 119, № 1. - P. 225-236.
25. Bacon B.R. Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after nonresponse to pegylated interferon/ribavirin / B.R. Bacon, M.L. Shiffman // Hepatology. 2009. - Vol. 49, № 6. - P. 1838-1846.
26. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. // Практич. руково: пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной. – М.: Гэотар Медицина. – 1999. – 864 С.
27. 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. – Vol. 96. – P. 12766-12771.