

Особенности дислипидемии при стеатогепатите и хроническом вирусном гепатите С

Голик О.О., кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава», г. Самара

The traits of dyslipidemia in patients with steatohepatitis and chronic hepatitis C

Golik O.O.

Резюме

В работе сопоставлены метаболические показатели больных сочетанной патологией неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и хроническим гепатитом С (ХГС) и изолированного НАСГ или ХГС. Показано, что повышение концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и аполипопротеина В и снижение аполипопротеина А наиболее значительны у больных НАСГ без ХГС. У больных с сочетанной патологией НАСГ + ХГС дислипидемия также имеет место, но менее выражена, возможно, за счет общего снижения синтетической функции печени.

Ключевые слова: стеатогепатит, хронический вирусный гепатит С, аполипопротеины, дислипидемия

Summary

The objective of this study was to compare serum levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and chronic hepatitis C (alone or simultaneously). Patients in the group NASH without chronic hepatitis C were characterized by the highest serum levels of cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride, apoB and decreased level of apoA. Patients with both chronic hepatitis C and NASH had also dyslipidemia, but not as severe as NASH alone patients, probably because of the impaired synthetic function of hepatocytes.

Keywords: steatohepatitis, chronic hepatitis C, apolipoproteins, dyslipidemia

Введение

Под термином жировая болезнь печени (ЖБП) понимают накопление липидов и формирование жировых включений в цитоплазме гепатоцитов, часто сопровождаемое гепатомегалией. В случае присоединения к стеатозу цитолиза гепатоцитов и при исключении злоупотребления алкоголем в анамнезе состояние трактуют как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — I и II стадии по классификации В.С. Савельева, В.А. Петухова [1, 2].

По данным лонгитюдных исследований [3] у трети пациентов со стеатозом печени развивается стеатогепатит (II стадия). У 20–40% больных дальнейшая прогрессия НАСГ может привести к фиброзу печени и циррозу [4, 5] (III и IV стадия ЖБП), соизмеримого по частоте и степени тяжести с циррозом печени, обусловленным гепатитом С [6].

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе неалкогольной ЖБП и НАСГ, является инсулинорезистентность [7], которая может быть обусловле-

на различными факторами внешней среды, включая образ жизни, в частности гиперкалорийную диету и низкую физическую активность, результирующие избыточной массой тела и центральным ожирением [8, 9].

Распространённость стеатоза в общей популяции составляет около 20%, в то время как у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) при исключении всех дополнительных стеатогенных кофакторов доходит до 50% [10, 11], т.е. в 2,5 раза выше, чем в общей популяции. Объяснение этому факту связано с тем, что ХГС способен индуцировать стеатоз по двум механизмам. Первый механизм — «метаболический», включающий, в первую очередь, инсулинорезистентность. Второй механизм — «вирусный», связанный с прямым цитопатическим действием вируса гепатита С (HCV), преимущественно генотипа 3 [12, 13], при котором вероятность стеатоза возрастает втрое [14]. Подобное деление несколько условно, поскольку метаболический стеатоз при ХГС косвенно связан с вирусным действием — с его дисрегуляцией метаболизма.

Конкретные молекулярные процессы каждого из путей развития ЖБП могут различаться в зависимости от генотипа HCV. В то же время патогенез стеатоза печени, обусловленного инсулинорезистентностью, во многом общий у людей, инфицированных и не инфицированных HCV.

Ответственный за ведение переписки -

Ольга Олеговна Голик —
тел 8-927-696-46-91 (сот),
(846) 279-50-54 (дом)

e-mail marinakom@yandex.ru golik000@yandex.ru

Цель исследования. Сопоставление метаболических показателей больных сочетанной патологией НАСГ+ХГС и изолированного НАСГ или ХГС.

Материалы и методы

Среди пациентов Самарского областного гепатологического центра на базе кафедры инфекционных болезней СамГМУ обследованы три группы больных. В первую группу вошли пациенты с неалкогольной ЖБП, $n=51$ человек, 29 мужчин и 22 женщины. Во вторую группу вошли больные ХГС без признаков стеатогепатита, $n=54$ человека, 30 мужчин и 24 женщины. В третью группу вошли больные ХГС, осложнённым ЖБП, $n=140$ человек, 78 мужчин и 62 женщины. Возраст всех больных составил от 25 до 49 лет; в группах с первой по третью, соответственно: $39,8\pm 0,87$ лет, $39,2\pm 0,88$ лет, $37,4\pm 0,56$ лет. Группу контроля составили 100 человек в возрасте $36,9\pm 1,04$ года (от 18 до 58 лет).

Диагнозы верифицированы на основании анамнеза, клинической картины заболевания, инструментальных и лабораторных данных.

Всем больным выполняли УЗИ органов брюшной полости. Использовали сканер Toshiba 370A Power vision 6000, с двумя мультисекторными датчика (конвексный 3,0–6,0 МГц и линейный 6,0–11,0 МГц). Часть исследований проводили на ультразвуковом сканере Sonoace X8 с применением технологии Dynamic MRTM, позволяющей представлять базовое двумерное изображение в реальном времени с оптимальной контрастностью и четкостью изображения. Оценивали размеры печени, контуры печени, звукопроводимость, углы печени, эхо-структуру (однородность, диффузную неоднородность, зернистость), эхогенность, сосудистый рисунок (печёночных вен), перипортальный рисунок, размеры селезёнки, скорость кровотока в воротной вене.

Для подтверждения НАСГ проводили гистологическое исследование биопсийного материала (столбик ткани печени длиной от 1,5 до 2,5 см) с окраской гематоксилин эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Пункционную биопсию выполняли 40% обследованных.

Этиологию HCV-инфекции подтверждали с помощью скрининговых тест-систем иммуноферментного анализа НПО «Диагностические системы» (г. Нижний Новгород) и «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Определение РНК HCV проводили методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FRT» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора – г. Москва). Проведение реакции амплификации, анализ и учёт результатов проводили при помощи прибора IQ iCyber (BioRad, США).

Исследование липидного спектра и функциональных проб печени в сыворотке крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi – 902» фирмы «Roch-Diagnostics», производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «Roch-Diagnostics» (Швейцария).

Статистический анализ данных проводили с помо-

щью пакета SPSS 11.5. Выполняли анализ таблиц сопряжённости для качественных признаков с расчетом критерия χ^2 . Для сравнения количественных признаков в группах применяли критерий Мана-Уитни-Вилкоксона и двухфакторный дисперсионный анализ. Оценка закона распределения признаков с помощью критерия Шапиро-Уилки во многих случаях показала статистически значимые отличия от нормальности, в то же время исследование формы распределения графо-аналитическим способом (по гистограммам и по показателям асимметрии и эксцесса) не выявило значительных выбросов, что оправдывает сочетание параметрических и непараметрических методов сравнения. Количественные признаки в работе представлены в виде среднего и его ошибки ($M\pm m$).

Результаты и обсуждение

Поскольку по данным литературы стеатоз и НАСГ часто ассоциированы с инсулинорезистентностью, на первом этапе мы изучили основные проявления нарушений метаболизма у обследованных больных в соответствии с критериями метаболического синдрома Международной федерации диабета (IDF) [15]. Эти критерии учитывают следующие признаки:

- центральное ожирение (окружность талии свыше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин для европейцев или индекс массы тела более 30 кг/м^2);
- повышенные триглицериды сыворотки крови (свыше $1,7 \text{ ммоль/л}$);
- сниженный холестерин ЛПВП сыворотки крови (менее $1,03 \text{ ммоль/л}$ для мужчин и менее $1,29 \text{ ммоль/л}$ для женщин)
- повышенное артериальное давление ($\text{АД}_{\text{систо}} \geq 130 \text{ мм рт.ст.}$ или $\text{АД}_{\text{диасто}} \geq 85 \text{ мм рт.ст.}$)
- повышенная концентрация глюкозы сыворотки крови ($\geq 5,6 \text{ ммоль/л}$) или ранее диагностированный сахарный диабет II типа.

Среди обследованных нами больных (табл. 1) центральное ожирение встречалось чаще всего в группе НАСГ (группа 1) — 69,4%, реже в группах ХГС без признаков жировой инфильтрации (группа 2) и ХГС + НАСГ (группа 3), соответственно 63,7% и 47,9%. Артериальная гипертензия отмечена у половины больных НАСГ, как изолированного, так и в сочетании с ХГС и почти не встречалась у больных только ХГС. Концентрация глюкозы, превышающая порог $5,6 \text{ ммоль/л}$ чаще всего была в группе 1 (60,8%), реже в группе 3 (27,1%) и только у одного человека (1,9%) в группе 2. По критериям IDF — центральное ожирение плюс два других признака — метаболический синдром реже всего отмечался в группе 1 — 5,6%, почти у половины больных группы ХГС + НАСГ — 46,4% и чаще всего у больных НАСГ — 78,4%.

Количественные параметры метаболизма обследованных больных и здоровых доноров представлены в табл. 2 и на рис. 1. Приведены сравнения трёх групп больных друг с другом, а также уровень значимости эффекта взаимодействия по данным 2-факторного дисперсионного анализа. В качестве факторов рассматривали наличие или отсутствие ХГС и НАСГ. Соответственно у здоро-

Таблица 1. Проявления метаболического синдрома в различных группах обследованных больных (абс., %)

Признаки	НАСГ, группа 1 n=51 чел	ХГС, группа 2 n=54 чел	ХГС + НАСГ, группа 3 n=140 чел
Центральное ожирение	34 (69,4%)	29 (63,7%)	67 (47,9%)
Избыточная масса тела	21 (41,2%)	5 (9,3%)	16 (11,4%)
Повышенные триглицериды	51 (100,0%)	6 (11,1%)	126 (90,0%)
Сниженный холестерин ЛПВП	32 (62,8%)	21 (38,09%)	124 (88,6%)
Артериальная гипертензия	29 (56,9%)	2 (3,7%)	70 (50,0%)
Повышенная концентрация глюкозы (>5,6 ммоль/л)	31 (60,8%)	1 (1,9%)	38 (27,1%)
Метаболический синдром по классификации IDF	40 (78,4%)	3 (5,6%)	65 (46,4%)

Таблица 2. Биохимические показатели сыворотки крови в различных группах обследованных больных и у здоровых доноров (M±m)

Показатели	Контрольная группа, n=100 чел	НАСГ, группа 1 n=51 чел	ХГС, группа 2 n=54 чел	ХГС + НАСГ, группа 3 n=140 чел	Статистическая значимость отличий групп, p			
					1-2	2-3	1-3	взаимодействие*
Общий холестерин, ммоль/л	4,50±0,10	7,12±0,13	4,81±0,09	5,39±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,55±0,02	2,67±0,05	1,48±0,03	2,32±0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,30±0,02	1,09±0,03	1,21±0,03	0,87±0,02	0,002	<0,001	<0,001	0,004
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,50±0,10	4,83±0,11	2,93±0,10	3,47±0,04	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Коэффициент атерогенности	2,52±0,09	5,66±0,17	3,11±0,13	5,38±0,09	<0,001	<0,001	0,094	<0,001
АпоА, г/л	1,45±0,03	1,18±0,03	1,45±0,04	1,02±0,02	<0,001	<0,001	<0,001	0,008
АпоВ, г/л	1,00±0,02	1,39±0,06	1,04±0,04	1,35±0,03	<0,001	<0,001	0,785	0,294
Соотношение апоВ/А	0,73±0,02	1,23±0,06	0,77±0,05	1,40±0,04	<0,001	<0,001	0,035	0,163
АлАТ, Е/л	24,57±0,77	91,59±6,06	115,63±8,86	120,12±4,15	0,105	0,291	0,001	<0,001
АсАТ, Е/л	18,16±0,53	75,83±4,90	85,79±6,28	92,94±2,86	0,390	0,158	0,002	<0,001
Щелочная фосфатаза, Е/л	124,54±2,46	187,64±6,99	165,70±8,28	211,83±5,31	0,051	<0,001	0,011	0,167
ГГТП, Е/л	29,10±1,38	75,96±2,86	50,26±3,07	82,72±1,71	<0,001	<0,001	0,063	0,001
Билирубин, мкмоль/л	14,43±0,31	16,55±0,45	13,62±0,47	16,73±0,40	<0,001	<0,001	0,917	0,278
Глюкоза, ммоль/л	4,36±0,04	5,96±0,16	4,47±0,09	5,17±0,09	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Тимолова проба, ед	2,52±0,07	4,96±0,20	5,58±0,24	6,54±0,15	0,035	0,002	<0,001	<0,001
Общий белок, г/л	72,98±0,70	73,68±1,03	72,70±1,05	74,59±0,64	0,325	0,147	0,531	0,495
Альбумин, %	61,84±0,34	61,41±0,48	53,63±0,39	51,54±0,39	<0,001	0,001	<0,001	0,073
-Глобулины, %	18,44±0,21	17,96±0,27	21,61±0,32	22,93±0,39	<0,001	0,003	<0,001	0,023

Примечание: в столбце взаимодействие приведены значения эффекта взаимодействия по данным двухфакторного дисперсионного анализа.

вых доноров оба фактора отсутствуют, а у больных ХГС + НАСГ оба присутствуют.

Наиболее выраженная дислипидемия отмечена в группе НАСГ. У этих больных самый высокий уровень общего холестерина в сыворотке крови — 7,12±0,13 ммоль/л, достоверно отличающийся от обследованных во всех остальных группах (4,50±0,10 ммоль/л у здоровых доноров, 4,81±0,09 ммоль/л в группе 2 и 5,39±0,04

ммоль/л в группе 3). В данной группе концентрация общего холестерина в сыворотке крови превышает референтные границы нормы более чем у 80% больных, во время как в остальных группах превышение границ нормы наблюдали не более чем в 10% случаев. Фракция холестерина ЛПНП у больных НАСГ превышает референтный предел 4,1 ммоль/л в 78,4% случаев и составляет в среднем 4,83±0,11 ммоль/л, что высокочисленно отличает-

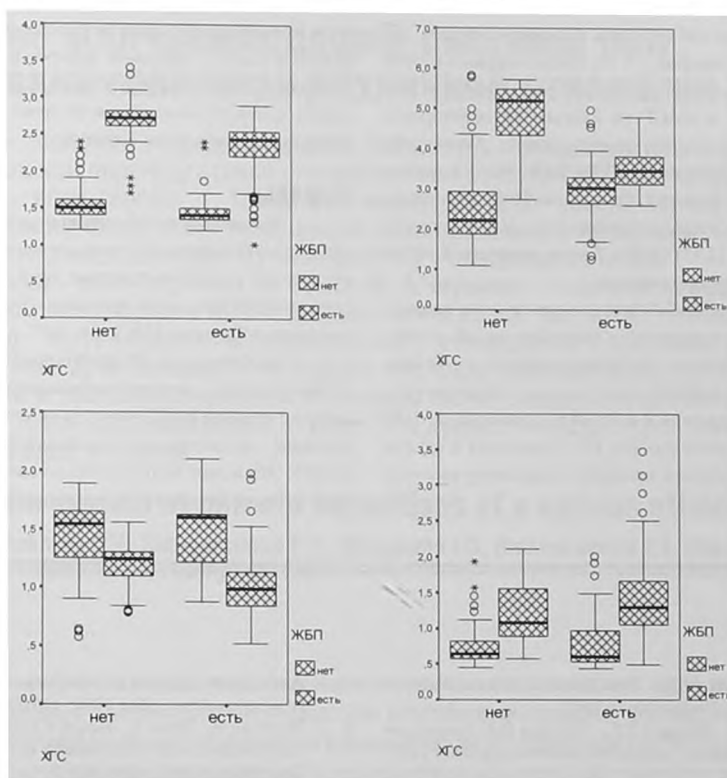


Рис.1. Показатели липидного обмена при различных сочетаниях НАСГ и ХГС (центральная линия — медиана, границы прямоугольников — кватртили)

ся от всех остальных групп. Как следствие, коэффициент атерогенности у больных с жировой инфильтрацией печени самый высокий и составляет $5,66 \pm 0,17$ в группе 1 и $5,38 \pm 0,09$ в группе 3 ($p > 0,05$ при сравнении этих групп друг с другом и $p < 0,001$ в сравнении с группами контроля и группой 2).

Триглицериды оказались повышенными в группе 1 у всех больных и составили в среднем $2,67 \pm 0,05$ ммоль/л. Несколько меньше (но превышающие порог $1,7$ ммоль/л в 90% случаев) значения триглицеридов отмечены в группе ХГС + НАСГ — $2,32 \pm 0,03$ ммоль/л. В контрольной группе и в группе 2 это превышение отмечено соответственно в 22,0% и 11,1% случаев.

Исследование двух аполипротеинов — апоА и апоВ — в различных группах выявило следующие особенности. Содержание апоА в сыворотке крови больных ХГС не отличалось от группы контроля и составило $1,45 \pm 0,04$ г/л. В обеих группах больных НАСГ (1 и 3) концентрация апоА оказалась сниженной и составила соответственно $1,02 \pm 0,02$ г/л и $1,18 \pm 0,03$ г/л ($p < 0,001$ как по сравнению с контролем, так и между собой, $p = 0,008$ для эффекта взаимодействия ХГС и НАСГ). Противоположные по направлению изменения результаты получены для концентрации апоВ. У здоровых людей и у больных группы 2 концентрации апоВ составили $1,00 \pm 0,02$ и $1,04 \pm 0,04$

г/л ($p > 0,05$), а у больных групп 1 и 3, соответственно — $1,39 \pm 0,06$ и $1,35 \pm 0,03$ г/л ($p > 0,05$ при сравнении друг с другом, $p < 0,001$ по сравнению с группой контроля).

Синдром цитолиза в той или иной степени присутствовал во всех группах больных. Этот факт служит подтверждением II стадии ЖБП в группе 1. Активность АЛАТ в группах 1 и 2 укладывалась в пределы 1,5 норм у трети больных и составила в среднем $91,59 \pm 6,06$ и $115,63 \pm 8,86$ Е/л, соответственно ($p > 0,05$ при сравнении друг с другом и $p < 0,001$ при сравнении с контролем). Среди больных ХГС с жировой инфильтрацией печени активность АЛАТ $< 1,5$ норм отмечена только у 8,6% человек, у 48,6% повышение находилось в диапазоне 1,5–3 норм и у 42,9% в диапазоне 3–5 норм, активность АЛАТ в данной группе в среднем составила $120,12 \pm 4,15$ Е/л. Для АсАТ картина оказалась аналогичной при несколько меньшей активности данной аминотрансферазы у всех обследованных, соотношение АЛАТ/АсАТ ни у кого не превышало 2.

У 80% больных с жировой инфильтрацией печени (группы 1 и 3) отмечены повышенные активности щелочной фосфатазы, однако не превосходящие нормальные границы более чем вдвое, средние значения в группах составили соответственно $187,64 \pm 6,99$ и $211,83 \pm 5,31$ Е/л ($p = 0,011$ при сравнении групп друг с другом и $p < 0,001$ при сравнении с контролем). У больных только ХГС по-

добное повышение наблюдали в половине случаев, а в группе здоровых доноров у 17% обследованных (менее чем в 1,5 раза от верхней границы нормы). Эффекта взаимодействия ХГС и НАСГ по данным двухфакторного дисперсионного анализа не обнаружено. Активность γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) также была повышена во всех группах больных, причем наиболее значительное повышение наблюдали у пациентов с НАСГ (группы 1 и 3), активность ГГТП свыше 2 норм отмечена в 13,7% и 15,7% случаев, соответственно.

Билирубин и общий белок во всех группах пациентов не отличался от значений у здоровых людей и соответствовал референтным границам нормы. В то же время процентное содержание альбумина в сыворотке крови больных ХГС (группы 2 и 3) было примерно на 10% ниже, чем у обследованных без ХГС (здоровых и группа 1). Фракция γ -глобулинов, наоборот, была самой высокой у больных ХГС.

Концентрация глюкозы в сыворотке крови соответствовала норме у здоровых доноров и в группе 1 и была несколько повышенной у больных НАСГ — $5,96 \pm 0,16$ ммоль/л, что являлось одним из проявлений метаболического синдрома у части больных.

Выводы

1. Изменения метаболизма в виде повышения концентрации общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов и апоВ и снижение апоА наблюдались у пациентов всех трёх групп сравнения. Более выражены они оказались у больных НАСГ без ХГС.

2. Особенностью липидного профиля сыворотки крови больных ХГС с жировой инфильтрацией печени по сравнению с группой НАСГ является не столь выраженное повышение концентрации триглицеридов и холестерина ЛПНП. Это может быть связано со снижением синтетической функции печени в результате цитолиза гепатоцитов. ■

Литература:

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М: Гэотар-мед; 2002.
2. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром в хирургии. Бюл. exper. биол 1999; 127(6): 604–11.
3. Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P.H. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2042–47.
4. Teli M.R., James O.F., Burt A.D., Bennett M.K., Day C.P. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714–9.
5. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Voparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–9.
6. Hui J.M., Kench J.G., Chitturi S. et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2): 420–7.
7. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance with mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001; 120: 1183–92.
8. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A.M. et al. Association of nonalcoholic liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107(5): 450–5.
9. Marceau P., Biron S., Hould F.S. et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endo Metab* 1999; 84: 1513–7.
10. Hourigan L.F., Macdonald G.A., Purdie D. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215–19.
11. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J., et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75–85.
12. Bedossa P., Moucari R., Chelbi E., Evidence for a role of nonalcoholic steatohepatitis in hepatitis C: a prospective study. *Hepatology* 2007; 46: 380–87.
13. Rubbia-Brandt L., Quadri R., Abid K., et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33: 106–15.
14. Abid K., Paziienza V., De Gottardi A. et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J Hepatol* 2005; 42: 744–51.
15. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome -- a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469–80.