

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

УДК 616.98:578.891:577.125]-085

В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник, Я.І. Копійченко, А.В. Сохань
Харківський національний медичний університет

МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Досліджено стан ліпідного обміну в сироватці крові 79 хворих на хронічний гепатит С з помірним ступенем активності процесу. Відзначено достовірне підвищення вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та зниження – ЛПНЩ. Показано позитивний вплив препарату УДХК – урсохолу на стан ліпідного обміну, що дозволяє рекомендувати його для корекції даного виду метаболічних порушень.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ліпіди, урсохол, силімаринові гепатопротектори, інтерферон- $\alpha 2b$, рибавірин.

Згідно з даними ВООЗ, близько 3 % населення Землі інфіковано вірусом гепатиту С (ВГС), з них приблизно 200 млн осіб страждають на хронічну форму HCV-інфекції [1–6]. Про важливість і актуальність цієї проблеми свідчить значна частота несприятливих наслідків цього захворювання при досить скромних успіхах терапії. В останні роки велика увага приділяється дослідженню метаболізму ліпідів у хворих на хронічний гепатит С (ХГС). Дезорганізація ліпідного спектра ВГС і в подальшому призводить до розвитку хронічного стеатогепатиту і цирозу печінки [7–11].

У літературі існує багато суперечливих даних стосовно біохімічних проявів і механізмів порушення ліпідного обміну на різних етапах захворювання [12, 13]. Останні дослідження переконливо показали тісний зв'язок між клітинним метаболізмом ліпідів та інфекційним циклом HCV. Встановлена взаємодія між молекулярними особливостями реплікації ВГС, клітинної біології ліпідів і ліпідного обміну в сироватці крові інфікованих пацієнтів [14]. Важливо відзначити, що автори декількох недавніх робіт припустили, що ліпідний профіль інфікованих па-

цієнтів вказує на різні клінічні наслідки HCV-інфекції, зокрема на прогресування хронічних дифузних захворювань печінки [15–18]. Поодинокі публікації присвячені корекції ліпідного обміну у хворих на ХГС. Особлива увага приділяється антиоксидантам природного походження [19–23]. Між тим, проблема діагностики та терапії метаболічних порушень, що обумовлені HCV-інфекцією, залишається до кінця не вивченою та потребує уточнень.

Метою дослідження було удосконалити лікування порушень обміну ліпідів у хворих на ХГС шляхом включення до комплексної терапії препарату УДХК – урсохолу.

Об'єкт і методи. Об'єктом спостереження були 79 хворих на ХГС з помірним ступенем активності процесу, які перебували на лікуванні в гепатологічному відділенні Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова. В залежності від проведеного лікування хворі були розподілені на три групи: 1-ша – 26 пацієнтів, що отримували препарат УДХК – урсохол, який приймався одноразово перед сном у дозі 10 мг/кг на день; 2-га – 25 осіб, які отримували силімаринові гепатопротектори по 1 таблетці 3 рази

© В.М. Козько, Н.В. Анциферова, Г.О. Соломенник та ін., 2013

на день; 3-тя – 28 пацієнтів, яким призначалася подвійна терапія, що включала підшкірне введення інтерферону- $\alpha 2b$ по 3 млн через день, а також прийом рибавіріну в дозі 15 мг/кг на день.

Ефективність призначеної терапії оцінювали через три місяці лікування, виходячи із здатності лікарських препаратів впливати на стан показників ліпідного обміну в сироватці крові хворих, а саме поліпшувати чи приводити у відповідність з контрольними значеннями їх початковий рівень. У контрольну групу увійшли 31 практично здорова особа. Для верифікації діагнозу всім хворим було проведено загальноклінічне й лабораторно-інструментальне обстеження.

Етіологію вірусного гепатиту підтверджували результатами ІФА та ПЛР. Дослідження ліпідного спектра крові (ЗХ, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ) хворих були проведені колориметричним методом на біохімічному аналізаторі з використанням діагностичних наборів фірми «Реагент» (Україна) у відповідності до наданих до тест-систем інструкцій. Цифрові дані статистично обробили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Дослідження показників ліпідного обміну та аналіз отриманих результатів показали, що до початку терапії у хворих усіх трьох груп достовірно підвищеними були значення ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) і знизеними значення ЛПНЩ ($p < 0,01$). Вміст ЗХ не перевищував контрольні значення. Достовірних розбіжностей між групами до початку терапії не було.

На тлі проведеної терапії в групах хворих відзначалася наступна динаміка досліджуванних показників.

У хворих 1-ї групи, що одержували урсохол, через три місяці від початку терапії спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому всі показники, окрім ЛПДНЩ ($p < 0,02$), досягали контрольних значень. У хворих 2-ї групи, що одержували силімарінові гепатопротектори, після лікування спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,01$), ЛПДНЩ ($p < 0,01$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). При цьому значення ЛПВЩ ($p < 0,05$) і ЛПДНЩ ($p < 0,001$) не досягали контрольних значень. Рівень ЛПДНЩ після лікування майже у 1,5 раза перевищував аналогічний показник у 1-й групі хворих ($p < 0,01$) та у 3-й групі майже втричі ($p < 0,001$).

Рівень ЛПВЩ і ТГ у порівнянні з 1-ю та 3-ю групами після лікування також був більш завищеним ($p < 0,001$ і $p < 0,001$ відповідно). У хворих 3-ї групи, що одержували інтерферон- $\alpha 2b$ +рибавірін, після лікування спостерігалася достовірне зниження ТГ ($p < 0,001$), ЛПВЩ ($p < 0,001$), ЛПДНЩ ($p < 0,001$) та підвищення ЛПНЩ ($p < 0,001$). Всі показники досягали контрольних значень (табл. 1–3).

Таким чином, виражений ліпостабілізуючий ефект терапії відзначений у хворих 3-ї групи, менш виражений – у хворих 1-ї та незначний – у хворих 2-ї групи. Можливо, для остаточної корекції дисліпідемії (рівня ЛПДНЩ) хворим 1-ї групи необхідна більш тривала за терміном терапія, яка б перевищувала три місяці.

Таблиця 1. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії урсохолом, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41 \pm 0,79	3,72 \pm 0,12	4,37 \pm 0,08 ¹
ТГ	0,68 \pm 0,12	2,1 \pm 0,09*	0,73 \pm 0,03 ¹
ЛПВЩ	1,47 \pm 0,26	2,69 \pm 0,09 [#]	1,84 \pm 0,14 ¹
ЛПНЩ	1,18 \pm 0,21	0,59 \pm 0,04*	1,12 \pm 0,05 ¹
ЛПДНЩ	0,64 \pm 0,11	2,1 \pm 0,07 [#]	1,0 \pm 0,1 ¹ ^v

Примітка. Різниця достовірна порівняно з контрольною групою: * $p < 0,01$; # $p < 0,001$; v $p < 0,02$; ¹ $p < 0,001$ порівняно з вихідним рівнем.

Таблиця 2. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії силімареновими гепатопротекторами, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41±0,79	3,55±0,2	4,32±0,09 ¹
ТГ	0,68±0,12	2,31±0,09 [*]	1,3±0,09 ^{1b}
ЛПВЩ	1,47±0,26	2,71±0,1 [#]	2,25±0,12 ^{*2a}
ЛПНЩ	1,18±0,21	0,6±0,04 [∇]	1,14±0,06 ¹
ЛПДНЩ	0,64±0,11	2,08±0,04 [#]	1,44±0,09 ^{#2cd}

Примітка. Різниця достовірна порівняно з контрольною групою: ^{*}p<0,01; [#]p<0,001; [∇]p<0,02; порівняно з вихідним рівнем: ¹p<0,001; ²p<0,01; з 1-ю та 3-ю групами після лікування ^ap<0,01; ^bp<0,001; з 1-ю групою після лікування ^cp<0,01; з 3-ю групою після лікування ^dp<0,001.

Таблиця 3. Аналіз показників ліпідного спектра в сироватці крові хворих на ХГС до та на тлі терапії інтерфероном-α2b + рибавірином, ($M \pm m$) ммоль/л

Показник	Контрольна група (n=31)	Хворі на ХГС (n=26)	
		до лікування	на тлі лікування
ЗХС	4,41±0,79	3,71±0,14	4,34±0,08 ¹
ТГ	0,68±0,12	2,17±0,07 [*]	0,69±0,04 ¹
ЛПВЩ	1,47±0,26	3,06±0,24 [#]	1,72±0,07 ¹
ЛПНЩ	1,18±0,21	0,53±0,03 [*]	1,18±0,05 ¹
ЛПДНЩ	0,64±0,11	2,14±0,04 [#]	0,74±0,07 ¹

Примітка. Різниця достовірна з контрольною групою: ^{*}p<0,05; [#]p<0,001; порівняно з вихідним рівнем: ¹p<0,001.

Висновки

Перебіг ХГС характеризується порушенням ліпідного обміну, що проявляється достовірним підвищенням вмісту ТГ, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та зниженням ЛПНЩ (p<0,01).

Застосування препарату УДХК – урсохолу в дозі 10 мг/кг на добу впродовж трьох місяців у комплексній терапії хворих на ХГС позитивно впливає на стан ліпідного обміну, що дозволяє рекомендувати його для корекції даного виду метаболічних порушень.

Список літератури

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни /Ж.И. Возианова. – К.: Здоров'я, 2008. – Т. 1. – С. 903.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. European Association for the Study of the Liver / J. Hepatology. – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264.
3. Natural history of chronic hepatitis C. Reported by A. Craxi at XI International Symposium on Viral Hepatitis, 2012, 1–2 June. – Barcelona, Spain.
4. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States / G.L. Armstrong, M.J. Alter, G.M. McQuillan [et al.] // Hepatology. – 2000. – Vol. 31. – P. 777–782.
5. Grammaticos A.P. Hepatitis C virus infection / A.P. Grammaticos // Scr. Sci. Med. – 2005. – Vol. 37. – P. 25–32.
6. Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / G.M. Lauer, D.B. Walker // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345 – P. 41–52.

7. The potential protective role of alpha-lipoic acid against acetaminophen-induced hepatic and renal damage / A.O. Abdel-Zaher, R.H. Abdel-Hady, M.M. Mahmoud [et al.] // *Toxicology*. – 2008. – № 243. – P. 261–270.
8. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Дж.Бустаманте, Дж. Лодж, А. Маркочи [и др.] // *Международ. мед. журн.* – 2001. – № 2. – С. 133–141.
9. Duvnjak M. The metabolic syndrome – an ongoing story / L. Duvnjak, M. Duvnjak // *J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 19–24.
10. 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.
11. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? / T. Asselah, L. Rubbia-Brandt, P. Marcellin, F. Negro // *Gut*. – 2006, January. – Vol. 55(1). – P. 123–130.
12. *Khattab M.A.* Association between metabolic abnormalities and hepatitis C-related hepatocellular carcinoma / M.A. Khattab // *Ann. Hepatol.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 487–494.
13. *Sheridan D.A.* Hepatitis C virus and lipids in the era of direct acting antivirals (DAAs) / D.A. Sheridan, R.D. Neely, M.F. Bassendine // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 5. – P. 2891–2895.
14. *Иванов А.В.* Молекулярная биология вируса гепатита С / А.В. Иванов, А.О. Кузьякин, С.Н. Кочетков // *Успехи биологической химии*. – 2005. – Т. 45. – С. 37–86.
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. Lipid metabolite profiling identifies desmosterol metabolism as a new antiviral target for hepatitis C virus / M.A. Rodgers, V.A. Villareal, E.A. Schaefer [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134, № 16. – P. 1099–1103.
17. 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. *Герок В.* Заболевания печени и желчевыделительной системы; под ред. В.Т. Ивашкина / В. Герок, Х. Блум. – М.: Медпресс-Информ, 2009. – С. 79–94.
20. *Скворцов В.В.* Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // *Гепатология*. – 2003. – № 3. – С. 7–13.
21. *Романцов М.Г.* Тройная терапия хронического вирусного гепатита С / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Н.А. Гуренкова // *Врач*. – 2007. – № 6. – С. 1–4.
22. *Aurora R.* Genome-wide hepatitis C virus amino acid covariance networks can predict response to antiviral therapy in humans / R. Aurora, M.J. Donlin, N.A. Cannon, J.E. Tavis // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 1. – P. 225–236.
23. *Bacon B.R.* Retreating chronic hepatitis C with daily interferon alfacon-1/ribavirin after non-response to pegylated interferon/ribavirin / B.R. Bacon, M.L. Shiffman // *Hepatology*. 2009. – Vol. 49, № 6. – P. 1838–1846.

В.Н. Козько, Н.В. Анцыферова, А.О. Соломенник, Я.И. Копейченко, А.В. Сохань
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Исследовано состояние липидного обмена в сыворотке крови 79 больных хроническим гепатитом С умеренной степени активности процесса. Отмечено достоверное повышение содержания ТГ, ЛПВП, ЛПОНП и снижение – ЛПНП. Показано позитивное влияние препарата УДХК – урсохола на состояние липидного обмена, что позволяет рекомендовать его для коррекции данного вида метаболических нарушений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липиды, урсохол, силимариновые гепатопротекторы, интерферон-α2b, рибавирин.

V.N. Kozko, N.V. Antsyferova, A.O. Solomennyk, Ya.I. Kopychenko, A.V. Sokhan

**POSSIBILITIES OF CORRECTION OF LIPID METABOLISM IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS C**

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 – ursochol to correction of this type of metabolic disorders was showed.

Key words: *chronic hepatitis C, lipids, UDCA, ursochol, silimarin protectors, interferon- α 2b, ribavirin.*

Поступила 13.12.12