

Л.И. Ткаченко^{1*}, В.В. Малеев², Д.М. Сариева¹¹Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО, Ставрополь, Россия²«Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

L.I. Tkachenko¹, V.V. Maleev², D.M. Sarieva¹¹Stavropol State Medical University, Ministry of Public Health and Social Development of the Russian Federation, Stavropol, Russia²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Supervision Service on Consumers Rights Protection and Human Well-Being Surveillance, Moscow, Russia

LIPID METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Резюме

Цель исследования. Изучить состояние липидного обмена при хроническом гепатите С и оценить его влияние на формирование инсулинорезистентности, стеатоза и прогрессирование фиброза печени.

Материалы и методы. В исследование включено 205 больных хроническим гепатитом С (ХГС). Проводили исследование в зависимости от генотипа вируса С, уровня вирусной нагрузки и индекса массы тела (ИМТ) пациентов.

Результаты. У больных ХГС выявлена комбинированная гиперлиппротеинемия на фоне угнетения синтеза аполипопротеинов А₁ и В. Формирование стеатоза печени было сопряжено с 3 генотипом ВГС, вирус-индуцированным при вирусной нагрузке $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл и метаболическим при ВН < $6 \log_{10}$ МЕ/мл. У больных ХГС 1 генотипом высокая вирусная нагрузка приводила к угнетению синтеза белка транспортера АпоА₁ и увеличению синтеза ЛПНП, что сопровождалось абдоминальным ожирением и формированием инсулинорезистентности. У больных ХГС с ИМТ < 25 кг/м² вирусная нагрузка $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл была сопряжена с дислипидемией IV типа по D. Fredrickson (1970), гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Продвинутая стадия фиброза печени (F ≥ 3 баллов по шкале METAVIR) и неответ на лечение были сопряжены со снижением ЛПВП ниже нормы. При увеличении вирусной нагрузки > $5 \log_{10}$ МЕ/мл значительно возрастал риск нарушений липидного и углеводного обменов.

Ключевые слова: хронический гепатит С, липидный обмен, стеатоз, инсулинорезистентность, фиброз печени.

Abstract

Purpose of the study. To study lipid metabolism in chronic hepatitis C and to assess its impact on the formation of insulin resistance, steatosis and progression of liver fibrosis.

Materials and methods. The study included 205 patients with chronic hepatitis C (CHC). Conducts research, depending on the genotype C, viral load and body mass index (BMI) of the patients.

Results. CHC patients revealed a combined hyperlipoproteinemia on the background of op-pression synthesis of apolipoproteins A₁ and B. Formation of hepatic steatosis was associated with HCV genotype 3 virus-induced viral load at $\geq 6 \log_{10}$ IU/ml and metabolic in VL < $6 \log_{10}$ IU/ml. In patients with chronic hepatitis C genotype 1, high viral load leads to inhibition of protein synthesis conveyor ApoA₁ and increased synthesis of cholesterol, accompanied by abdominal obesity and the formation of insulin resistance. CHC patients with BMI < 25 kg/m² viral load $\geq 6 \log_{10}$ ME/ml was associated with dyslipidemia IV type on D. Fredrickson (1970), hyperglycemia, insulin resistance and diabetes. The advanced stage of liver fibrosis (F ≥ 3 on a scale METAVIR) and non-response to treatment were associated with a decrease in HDL cholesterol below normal. With an increase in viral load > $5 \log_{10}$ ME/ml significantly increased the risk of lipid and carbohydrate metabolism.

Key words: chronic hepatitis C, lipid metabolism, liver steatosis, insulin resistance, liver fibrosis.

HCV — вирус гепатита С, АпоА₁ — аполипопротеин-А, АпоВ — аполипопротеин-В, ДИ — доверительные интервалы, ИМТ — индекс массы тела, КА — коэффициент атерогенности, ХГС — хронический гепатит С, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОР — отношения рисков, ОТ — окружность талии, ПВТ — противовирусная терапия, ТГ — триглицериды, УВО — устойчивый вирусологический ответ, ХС — общий холестерин

*Контакты. E-mail: larisa308@mail.ru. Телефон: (928) 963-08-00

Вирус гепатита С (HCV) является ведущей причиной хронической патологии печени, включающей хронический гепатит (ХГС), фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. HCV инфекция ассоциирована с нарушением метаболизма липидов и липопротеинов, что приводит к развитию стеатоза печени, гипобеталипотеинемии и гипохолестеринемии. Кроме того, репликация вируса зависит от комплекса с β -липопротеидами (липопротеидами низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП)) [7]. Последствием повреждающего действия является вирус-индуцированная жировая инфильтрация печени, обнаруживаемая у 35 — 70% больных хроническим гепатитом С.

В структуре вируса присутствуют «стеатозогенные» белки, ответственные за нарушение липидного обмена в гепатоците [11]. Путём экспрессии HCV core протеина вирус гепатита С подавляет активность микросомального белка, участвующего в секреции триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности, индукцию им инсулинорезистентности, а также уменьшению синтеза аполипотеинов, участвующих в выведении липидов из печени, что приводит к их аккумуляции, и способствует развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов, а также атеросклерозу [10]. На фоне инфицирования HCV 3-го генотипа наблюдается снижение уровня аполипотеина-В (АпоВ) (компонент ЛПНП) в крови, которое коррелирует с выраженностью стеатоза печени [4]. Одновременно нарушается углеводный обмен, прежде всего гликогенез. Накопление в печени свободных жирных кислот способствует нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы и нарушению использования глюкозы в гепатоцитах. Это ведет к повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию [2].

При хроническом гепатите С (ХГС) возможен и другой вариант стеатоза печени — метаболический, который выявляется у больных с ожирением ($\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), инсулинорезистентностью и гипертриглицеридемией [8]. Среди основных патогенетических механизмов развития метаболического стеатоза выделяют синдром инсулинорезистентности. Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ответственны за накопление триглицеридов и других липидов в гепатоцитах, что способствует прогрессированию фиброза и устойчивости к терапии интерфероном [5, 6, 9]. У большинства пациентов хронический гепатит С (ХГС) протекает доброкачественно на протяжении длительного времени и только у 20-30% прогрессирует с формированием цирроза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель исследования

Изучить состояние липидного обмена при хроническом гепатите С и оценить его влияние на формирование инсулинорезистентности, стеатоза и прогрессирование фиброза печени.

Материалы и методы

Были обследованы 205 больных ХГС с 1 и 3 генотипом в возрасте от 18 до 69 лет. Критериями исключения были: противовирусная терапия до проведения исследования, регулярное употребление алкоголя (более 30 г/день для мужчин и 20 г/день для женщин в пересчете на этанол), а также коинфекция с другими вирусами (HBV, HAV, HIV), лекарственные и аутоиммунные гепатиты.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение проводилось в течение 2011-2014 гг. в условиях кабинета амбулаторного приёма на базе ГБУЗ «Краевой клинической инфекционной больницы» г. Ставрополя и «Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра». Обследование проводилось в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2012-2013 г.г.). Физикальное обследование включало в себя измерение антропометрических параметров (рост, масса тела, окружность талии (ОТ)), расчет индекса массы тела (ИМТ). Диагноз ожирения устанавливали согласно классификации Международной группы по ожирению ВОЗ (1997) по величине индекса массы тела. Проводилось определение показателей гликемии, липидного спектра (общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ)), аполипотеинов А (АпоА₁) и В (АпоВ), уровня инсулина. Коэффициент атерогенности определяли по формуле: $(\text{ХС}-\text{ЛПВП})/\text{ЛПВП}$.

Косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) — рассчитывался по формуле: $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} / 22,5$; (на наличие инсулинорезистентности указывают величины $\geq 2,77$).

Диагностику и оценку степени фиброза осуществляли методами пункционной биопсии, эластометрии печени и выполнением расчетного теста ФиброТест (BioPreductive S.A., FRANCE). Эластография сдвиговой волной (SWETM) печени выполнена на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса Aixplorer V7 (SuperSonic Imagine). Оценка стадии

фиброза печени проводилась с использованием системы полуколичественной оценки фиброза печени METAVIR (1994). Наличие жировой дистрофии печени определяли с помощью ультрасонографического исследования, чувствительность и специфичность которого для выявления данной патологии составляет соответственно 89 и 93% [3] и выполнением расчетного теста СтеатоСкрин (BioPredictive S.A., FRANCE).

Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), абдоминальное ожирение определяли при окружности талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см и ≥ 80 см у женщин.

Комбинированную противовирусную терапию (ПВТ) (пегилированный интерферон $\alpha 2A$ или $\alpha 2B$ + рибавирин) получили 176 человек.

Оценка эффективности ПВТ проводилась на основании определения уровня РНК HCV после 4, 12, 24 недель терапии, а также 24 недель после её окончания. Под устойчивым вирусологическим ответом (УВО) понимали отрицательный уровень РНК HCV в плазме крови через 24 недели после окончания противовирусной терапии. Рецидив виремии в течение 24 недель после лечения, или отсутствие вирусологического ответа в процессе лечения — соответствовали неответу на терапию.

Группу сравнения по определению уровня липидного профиля в крови составили 35 практически здоровых добровольцев с отсутствием маркеров вирусных гепатитов и нормальными показателями биохимических тестов, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ с пациентами ХГС.

Для статистического анализа количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента с уровнем значимости α , равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p < 0,05$. При отсутствии нормального распределения совокупности использовали непараметрические аналоги критерия Стьюдента: критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 , с поправкой Йейтса, отношения рисков (ОР) и соответствующие им 95% доверительные интервалы (95% ДИ). (Microsoft Excel, Biostat).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов ХГС и здоровых составлял соответственно $44,2 \pm 10,3$ и $42,6 \pm 11,4$ лет. Среди больных ХГС преобладали мужчины — 62,4%

(128 человек) и больные с 1 генотипом вируса — 60,0% (123 человека). В контрольной группе пациентов отсутствовали жалобы, в основной группе наличие жалоб зависело от стадии заболевания. При фиброзе печени ≤ 2 баллов по шкале METAVIR (118 человек) у 50 человек (42,4%) выявлена тяжесть в правом подреберье и слабость. При выраженном фиброзе печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR (87 человек) на слабость, тяжесть в правом подреберье жаловались 59 (67,8%) пациентов ($p < 0,004$). Обследование проводилось до начала лечения. Средний показатель ИМТ у больных ХГС составлял $27,9 \pm 13,7$ кг/м², у здоровых — $26,5 \pm 12,4$ кг/м². Инсулинорезистентность (НОМА-ИР $\geq 2,77$) была выявлена у 110 больных ХГС (53,7%), стеатоз печени — у 81 человек (39,5%), фиброз печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR — у 87 человек (42,4%), из них цирроз печени — у 54 (62,1%). Продолжительность инфицирования ХГС (по данным анамнеза) составляла $11,9 \pm 10,5$ лет. У большинства больных ХГС (159 человек — 77,6%) выявлена умеренная биохимическая активность: повышение аланинаминотрансферазы до $2,8 \pm 2,0$ N, аспартатаминотрансферазы до $2,1 \pm 1,5$ N (при нормальных значениях до 30 МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидазы до $2,3 \pm 1,2$ N (референтные значения 50 МЕ/л) и щелочной фосфатазы до $1,7 \pm 1,1$ N (нормальные значения 127 МЕ/л).

У пациентов ХГС в сравнении со здоровыми выявлены более высокие показатели холестерина. При анализе липидного спектра установлено возрастание содержания атерогенных субфракций ХС: уровень ХС ЛПНП и суммарный показатель ЛПНП+ЛПОНП (трактуемый как β -липопротеиды), коэффициент атерогенности превышал таковой группы контроля, а сывороточное содержание ЛПВП, АпоА₁ и АпоВ было снижено (табл. 1).

Следует отметить, что полученные данные о повышении уровней холестерина согласуются с результатами исследования Гейвандовой Н.И. с соавт. 2007г. [4], но противоречат ряду исследований, в которых продемонстрирована гипохолестеринемия при ХГС [12, 14].

В группах больных 1 и 3 генотипом ХГС при вирусной нагрузке $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл показатели липидного профиля пациентов не зависели от генотипа вируса. На фоне высокой вирусной нагрузки стеатоз печени выявлен у 12 пациентов ХГС с 1 генотипом (26%) и 17 больных ХГС с 3 генотипом вируса (53,1%) ($p < 0,004$). Относительный риск возникновения стеатоза печени у пациентов ХГС с 3 генотипом вируса был в 2 раза выше, чем у больных ХГС 1 генотипа ОР-2,0 (95% ДИ — 1,4-2,97). В то же время группы не различались по таким параметрам как ожирение, абдоминальное ожирение, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и продвинутый фиброз печени (≥ 3 баллов METAVIR).

Таблица 1. Показатели липидного обмена у больных ХГС в зависимости от генотипов вируса и вирусной нагрузки

Показатели	Здоровые	Вирусная нагрузка ≥6log ₁₀ МЕ/мл		Вирусная нагрузка <6log ₁₀ МЕ/мл	
		Генотип 1 (n=46)	Генотип 3 (n=32)	Генотип 1 (n=77)	Генотип 3 (n=50)
		1	3	4	5
АпоА ₁	1,6±0,3	0,7±0,2 ◊	1,1± 0,4 *◊	0,9± 0,3# ◊	1,0 ±0,5 Δ◊
АпоВ	1,2±0,3	0,8 ± 0,3 ◊	0,8 ±0,3◊	0,7 ± 0,2◊	0,8 ± 0,17 Δ◊
ХС	4,1±0,6	4,8 ± 1,2 ◊	5,0± 1,4 ◊	4,3± 1,5	5,0 ±1,3 Δ◊
ЛПВП	1,3±0,3	1,0 ± 0,3 ◊	0,9 ± 0,2◊	1,0 ±0,4◊	1,0 ± 0,4 ◊
ЛПНП	1,7±0,7	3,2±1,0 ◊	3,5 ± 1,3 ◊	2,9±1,1#◊	3,4 ±1,2 Δ◊
ЛПОНП	0,5±0,1	0,6 ± 0,3 ◊	0,6 ± 0,3 ◊	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2 Δ◊
ТГ	1,4±0,3	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,1± 0,5 ◊	1,2 ± 0,2 ◊
ЛПНП+ЛПОНП	3,0±0,2	3,8 ± 1,2 ◊	4,1 ± 1,5 ◊	3,3 ±1,2	3,9 ± 0,05 Δ◊
КА	2,2±0,9	4,0±2,0◊	4,6±2,2◊	3,8±2,6◊	4,3±2,3◊

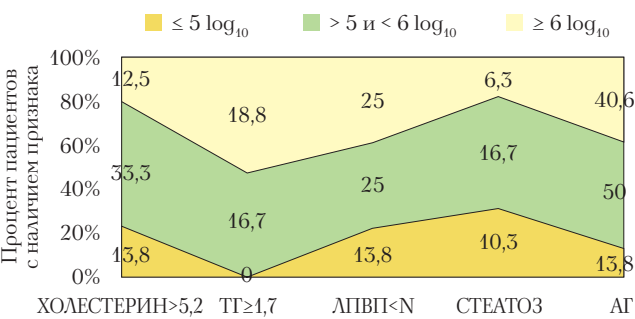
Примечания: ◊ — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой;
* — $p < 0,05$ между пациентами 2 и 3 групп;
Δ — $p < 0,05$ между 4 и 5 группами;
— $p < 0,05$ между 2 и 4 группами;
■ — $p < 0,05$ между пациентами 3 и 5 групп.
ХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; КА — коэффициент атерогенности

На фоне низкой вирусной нагрузки у больных ХГС 3 генотипом выявлены более выраженные нарушения липидного обмена. В этой группе больных отмечены более высокие показатели АпоА₁ и АпоВ, но при этом показатели аполипопротеинов были достоверно ниже показателей здоровых лиц. В группах пациентов с низкой вирусной нагрузкой ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) и стеатоз печени достоверно чаще регистрировались при 3 генотипе ХГС, соответственно: ИМТ ≥ 30 кг/м² 20 (40,0%) и 14 (18,2%) ($p=0,003$) ОР-2,2 (95% ДИ — 1,2-2,5), стеатоз: 28 (56%) и 24 (31,2%) ($p=0,002$) ОР-1,8 (95% ДИ — 1,3-2,5). Соответственно на фоне ХГС — 3 генотипа были более высокие показатели холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПНП+ЛПОНП по сравнению с результатами больных с 1 генотипом вируса. При 1 генотипе ХГС чаще выявляли абдоминальное ожирение — 37 (48,1%) и 14 (28%) ($p=0,003$), ОР-1,7 (95% ДИ — 1,2-2,5) и инсулинорезистентность 46 (59,9%) и 20 (40%) ($p=0,018$), ОР-1,5 (95% ДИ — 1,1-2,0), что подтверждает метаболическую теорию развития стеатоза. По гипертриглицеридемии, гипергликемии и фиброзу печени ≥3 баллов METAVIR достоверных различий не выявлено. Липидный профиль пациентов ХГС с 3 генотипом не зависел от уровня вирусной нагрузки, а у больных ХГС 1 генотипом на фоне виремии ≥ 6 log₁₀ МЕ/мл выявлены более низкие показатели АпоА₁ на фоне более высоких показателей ЛПНП.

Для минимизации влияния антропометрических параметров на липидный профиль, была выделена группа больных (n=73) с нормальным весом

(ИМТ < 25 кг/м²) без абдоминального ожирения. В данном случае также доминировал 1 генотип ВГС 47 (64,4%). Стеатоз печени зафиксирован у 7 человек (9,6%), повышение уровня триглицеридов ≥1,7 ммоль/л, как и сахарный диабет 2 типа, выявлены у 8 человек (10,9%), холестерин превышал 5,2 ммоль/л у 12 человек (16,4%), снижение ЛПВП ниже нормы выявлено у 16 больных (21,9%). Гипергликемия (глюкоза > 6,2 ммоль/л) и инсулинорезистентность (НОМА-ИР ≥ 2,77) зафиксированы соответственно у 9 (12,3%) и 28 (38,4%) пациентов. Цирроз печени выявлен у 17 человек (23,3%), а фиброз печени ≥3 баллов METAVIR- у 26 больных (35,6%). Был проведен анализ в зависимости от вирусной нагрузки и нарушений липидного профиля: гипертриглицеридемии и снижения ЛПВП.

На фоне высокой вирусной нагрузки (≥ 6 log₁₀ МЕ/мл) (n=41) выявлены достоверно более высокие показатели триглицеридов по сравнению с группой пациентов с вирусной нагрузкой < 6 log₁₀ МЕ/мл (n=32), соответственно: 1,2±0,6 и 0,9±0,3 ($p=0,04$) и ЛПОНП — 0,5±0,3 и 0,4±0,1 ($p=0,04$). Высокая вирусная нагрузка была сопряжена (критерий χ^2 с поправкой Йейтса) с гипертриглицеридемией ОР-3,8 (95% ДИ 1,5-9,7) ($p<0,04$), повышением уровня глюкозы выше 6,2 ммоль/л ОР 2,7 (1,2-6,2) ($p<0,05$), инсулинорезистентностью ОР 1,5 (1,1-2,1) ($p<0,05$), и сахарным диабетом 2 типа — ОР 11,0 (2,7-45,5) ($p<0,01$). Наличие стеатоза печени, артериальной гипертензии, неответа на противовирусную терапию не зависело от уровня виремии. Цирроз печени и фиброз ≥3 баллов по шкале METAVIR, напротив,



Примечания:
снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин
АГ — артериальная гипертензия: повышение систолического артериального давления более 130 мм Нг или диастолического более 85 мм Нг

Рисунок 1. Влияние вирусной нагрузки на параметры липидного обмена у больных ХГС с ИМТ <25кг/м².

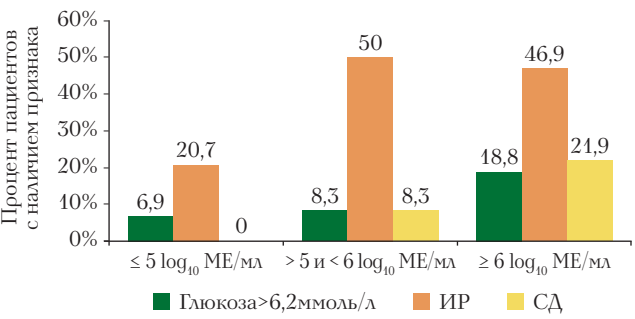


Рисунок 2. Влияние вирусной нагрузки на показатели углеводного обмена у больных ХГС с ИМТ <25кг/м².

были сопряжены с более низкой вирусной нагрузкой: ОР 1,8 (95% ДИ 1,1-3,1) ($p<0,05$) и 1,5 (95% ДИ 1,2-2,2) ($p<0,05$), что было связано с возрастом пациентов и возрастом инфицирования ВГС. Пациенты с высокой вирусной нагрузкой были достоверно младше больных с низкой нагрузкой, соответственно: $31,8\pm6,0$ лет и $45,5\pm7$ лет ($p=0,002$), а возраст инфицирования составлял $22,5\pm6,7$ и $34,7\pm7,2$ лет ($p=0,001$) при отсутствии достоверных различий в длительности заболевания.

Для выявления закономерности изменений параметров липидного и углеводного обменов в зависимости от величины вирусной нагрузки, было выделено три группы: с вирусной нагрузкой ≤ 5 log₁₀ (n=29), > 5 и < 6 log₁₀ (n=12) и ≥ 6 log₁₀ (n=32). Наибольшее количество больных с повышением холестерина > 5,2 ммоль/л отмечено в группе с вирусемией > 5 и < 6 log₁₀; ОР 2,4 (95% ДИ 1,3-4,1) ($p<0,001$) (рис.1).

Анализ произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 выявил увеличение больных с гипертриглицеридемией ($p<0,01$), стеатозом печени ($p<0,05$) и наличием артериальной гипертензии ($p<0,01$) с увеличением вирусной нагрузки, причем наиболее выраженные изменения зарегистрированы в группе пациентов с вирусной нагрузкой > 5 и < 6 log₁₀ МЕ/мл. В этой же группе больных чаще регистрировалось снижение ЛПВП ниже нормы, но достоверных межгрупповых различий не получено.

При анализе произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса выявлена достоверная зависимость увеличения глюкозы > 6,2 ммоль/л ($p<0,05$), инсулинорезистентности ($p<0,01$), количества больных с сахарным диа-

Таблица 2. Относительный риск нарушений параметров липидного и углеводного обмена у больных ХГС с ИМТ<25 кг/м² в зависимости от вирусной нагрузки

Факторы	ОР (95% ДИ)		
	ВН ≤ 5 log ₁₀ (1)	ВН > 5 и < 6 log ₁₀ (2)	ВН ≥ 6 log ₁₀ (3)
	1-2	2-3	1-3
АГ	3,6(2,0-6,0)	0,8(0,6-1,1)	2,9(1,7-5,0)
ХС > 5,2ммоль/л	2,4(1,3-4,1)	2,5(1,4-4,5)	0,9(0,5-1,9)
ТГ>1,7 ммоль/л	17(2,3-125,3)	1,1(0,6-2,0)	19(2,6-139,2)
Глюкоза крови> 6,2 ммоль/л	2,4(1,6-3,7)	2,4(1,1-5,2)	2,7(1,2-6,2)
СД2типа	9,0(1,1-69,7)	2,8(1,3-5,9)	22,0(3,0-160,1)
НОМА-ИР≥2,77	2,4(1,6-3,7)	0,9(0,7-1,3)	2,2(1,5-3,5)
Стеатоз печени	1,7(0,8-3,5)	0,4(0,1-0,9)	0,6(0,2-1,6)
F≥3 баллов METAVIR	1,3(1,0-1,8)	0,6(0,4-0,8)	0,7(0,5-1,1)
Цирроз печени	1,8(1,1-2,7)	0,4(0,2-0,6)	0,7(0,4-1,2)

бетом 2 типа ($p<0,01$) при увеличении вирусной нагрузки (рис.2).

Как видно из таблицы 2, при увеличении вирусной нагрузки $> 5 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 1-2) значительно возрастал риск гипертриглицеридемии, сахарного диабета и артериальной гипертензии. При увеличении вирусной нагрузки $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 1-3) указанные риски сохранялись, причем риск возникновения сахарного диабета 2 типа увеличился в 2,4 раза.

При сравнении больных с вирусной нагрузкой $> 5 \log_{10}$ и $< 6 \log_{10}$ МЕ/мл и $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл (группы 2-3) сохранялся риск увеличения холестерина

$> 5,2$ ммоль/л, глюкозы $> 6,2$ ммоль/л и сахарного диабета 2 типа. По другим параметрам риски отсутствовали в силу того, что на фоне увеличения вирусной $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл выявленные нарушения либо сохранялись, либо несколько уменьшались.

При анализе параметров углеводного и липидного обменов в зависимости от уровня ЛПВП выявлена достоверная сопряженность повышения триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л ($p<0,001$), ОР 6,2 (95% ДИ 2,5-15,3), глюкозы $> 6,1$ ммоль/л ($p<0,004$) у пациентов с уровнем ЛПВП $< N$ ммоль/л (таблица 3). Несмотря на то, что ИМТ и отношение ОТ/ОБ не превышали нормальные значения, они были достоверно выше в группе пациентов с ЛПВП $< N$ ($p=0,01$) и ($p=0,04$).

Таблица 3. Сравнительный анализ параметров липидного и углеводного обменов у пациентов ХГС с ИМТ < 25 кг/м² в зависимости от уровня липопротеидов высокой плотности и триглицеридов.

Факторы $M \pm SD$ (n=73)	ЛПВП<N (n=16/12)	ЛПВП N (n=57/48)	ТГ>1,7 (n=8/7)	ТГ<1,7 (n=65/53)
Генотип 1 n (%)	12 (75%)	35(61,4%)	7(87,5%)	40(61,5%)***
ИМТ (кг/м ²)	23,1 \pm 1,4	21,9 \pm 1,8**	23,4 \pm 0,9	22,1 \pm 1,9**
ОТ (см)	76,3 \pm 8,1	71,9 \pm 9,6	75,6 \pm 8,3	72,6 \pm 9,6
ОТ/ОБ	0,8 \pm 0,1	0,73 \pm 0,01*	0,76 \pm 0,1	0,75 \pm 0,1
ХС ммоль/л	3,6 \pm 1,5	4,5 \pm 0,9*	5,2 \pm 0,8	4,2 \pm 1,1*
ТГ ммоль/л	1,6 \pm 0,5	0,9 \pm 0,4***	2,2 \pm 0,2	0,9 \pm 0,3***
ЛПВП ммоль/л	0,6 \pm 0,2	1,3 \pm 0,3***	0,8 \pm 0,2	1,2 \pm 0,4**
ЛПНП ммоль/л	2,4 \pm 1,0	2,9 \pm 0,8	4,3 \pm 0,9	2,7 \pm 0,9*
ЛПОНП ммоль/л	0,7 \pm 0,2	0,4 \pm 0,2***	1,0 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1***
КА	4,6 \pm 2,0	2,6 \pm 0,7**	5,9 \pm 1,8	2,7 \pm 0,8***
Глюкоза крови ммоль/л	5,5 \pm 1,3	5,2 \pm 1,5	6,3 \pm 3,1	5,1 \pm 0,97
Инсулин мкМЕ/мл	12,4 \pm 8,3	9,2 \pm 5,9	15,1 \pm 10,5	9,2 \pm 5,7
НОМА-ИР	3,1 \pm 2,1	2,1 \pm 1,5	3,5 \pm 2,4	2,2 \pm 1,5
Глюкоза крови> 6,2 ммоль/л n (%)	4(25%)	5(8,8%)*	1 (12,5%)	8(12,3%)
ТГ >1,7 ммоль/л n (%)	5(31,3%)	3(5,3%)***	8(10,9%)	65(89,1%)
ХС > 5,2ммоль/л n (%)	3(18,8%)	9(15,8%)	4 (50%)	8(12,3%)***
НОМА-ИР \geq 2,77 n (%)	9(56,3%)	19(33,3%)**	6(75%)	22(33,8%)***
СД 2 типа n (%)	1(6,3%)	7(12,3%)	1(12,5%)	7(10,8%)
Стеатоз n (%)	2(12,5%)	5(8,8%)	3 (37,5%)	4(6,2%)***
АГ n (%)	7 (43,8%)	12(21,1%)*	4 (50%)	15(23,1%)***
Неотвѣт на лечение n (%)	10 (83,3%)	26(54,2%)***	4(57,1%)	32(60,4%)
Цирроз n (%)	8(50%)	9(15,8%)***	1(12,5%)	16 (24,6%)
F \geq 3 баллов n (%)	10(62,5%)	16(28,1%)***	2 (25%)	24(36,9%)
Вирусная нагрузка	5,6 \pm 0,9	5,5 \pm 1,2	6,2 \pm 0,4	5,4 \pm 1,2**
ВН \geq 6log ₁₀ МЕ/мл	8(50%)	24(42,1%)	6(75%)	26(40%)***

Примечание: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** $p<0,001$ в сравниваемых группах больных;
В числителе количество пациентов, в знаменателе — количество больных, получивших противовирусную терапию. ВН — вирусная нагрузка; АГ — артериальная гипертензия

В данном случае нашло подтверждение взаимосвязи ЛПОНП и триглицеридов с формированием инсулинорезистентности [13], так как уровень триглицеридов и ЛПОНП были достоверно выше в группе больных с ЛПВП < N на фоне достоверно чаще встречающейся инсулинорезистентности ОР 1,7 (95% ДИ 1,2-2,4). Относительный риск не ответить на противовирусную терапию составлял 1,5 (95% ДИ 1,3-1,9), а риск развития цирроза и продвинутого фиброза печени ($F \geq 3$ баллов) был 3,1 (95% ДИ 1,9-5,1) и 2,3 (95% ДИ 1,6-3,2).

Уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л был сопряжен с 1 генотипом вируса — ОР 1,4 (95% ДИ 1,2-1,7), гиперхолестеринемией — ОР 4,2 (95% ДИ 2,4-7,3), инсулинорезистентностью ОР 2,1 (95% ДИ 1,6-2,9), стеатозом печени ОР 6,3 (95% ДИ 2,8-14,3) и высокой вирусной нагрузкой — ОР 1,9 (95% ДИ 1,4-2,4). В липидограмме выявлена вторичная атерогенная дислипидемия: достоверно более высокие показатели ЛПНП, ЛПОНП, ЛПНП+ЛПОНП на фоне более низких значений ЛПВП, что характерно для фенотипа IIb по D. Fredrickson (1970).

Заключение

У больных хроническим гепатитом С выявлены нарушения липидного обмена в виде увеличения показателей холестерина и его атерогенных субфракций на фоне угнетения синтеза аполипопротеинов А₁ и В. Изменения липидного обмена различались в зависимости от генотипа HCV. Формирование стеатоза печени было сопряжено с 3 генотипом вируса, причем на фоне высокой вирусной нагрузки отсутствовала связь с антропометрическими данными, а на фоне низкой вирусной нагрузки наличие стеатоза печени у больных ХГС 3 генотипом было сопряжено с ожирением и нарушением липидного обмена. Для больных ХГС 1 генотипом на фоне высокой вирусной нагрузки происходило угнетение синтеза белка транспортёра АпоА₁ и увеличение синтеза ЛПНП, было характерно абдоминальное ожирение и формирование инсулинорезистентности. Патогенетический механизм формирования стеатоза зависел от уровня вирусной нагрузки у больных с 3 генотипом вируса, а при 1 генотипе, возможно, был связан с вирус-индуцированной инсулинорезистентностью.

У пациентов с нормальным весом без абдоминального ожирения вирусная нагрузка $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл была сопряжена с дислипидемией IV типа по D. Fredrickson (1970): увеличением синтеза триглицеридов и ЛПОНП, а также гипергликемией, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом. Продвинутая стадия фиброза печени и неответ на лечение были сопряжены со снижением липопротеидов высокой плотности ниже нормы. При увеличении вирусной

нагрузки $> 5 \log_{10}$ МЕ/мл значительно возрастал риск нарушений липидного и углеводного обменов. Поскольку нарушения липидного обмена происходят у больных ХГС даже без избыточного веса и абдоминального ожирения и приводят к формированию стеатоза печени, инсулинорезистентности, повышают риск формирования продвинутой стадии фиброза и неуспеха противовирусной терапии, необходима своевременная коррекция нарушений обмена липидов, что улучшит прогноз и эффективность лечения хронического гепатита С.

Ⓐ

Список литературы:

1. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гурницкая М.В., Первушин Ю.В. Вирус-ассоциированные нарушения липидного обмена при хроническом гепатите С. Клиническая гепатология. 2007; 3(4): 25-28
2. Семендяева М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема. Клиническая практика. 2012; 2: 71-80
3. Angulo P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N. Engl. J. Med. 2002; 346(16): 1221-1231.
4. Ascione A., Tartaglione T., Di Costanzo G.G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. Dig. Liver Dis. 2007; 39(Suppl. 1): 4-7.
5. Chung W.J. Chronic hepatitis C and insulin resistance Korean J. Gastroenterol. 2012; 59(4): 268-274.
6. Cobbold J.F., Cox I.J., Brown A.S. et al. Lipid profiling of pre-treatment liver biopsy tissue predicts sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. Hepatol. Res. 2012; 42(7): 714-720.
7. Daniel J.F., Mohamed L.H., Mathieu L., et al. Hepatitis C Virus, Cholesterol and Lipoproteins — Impact for the Viral Life Cycle and Pathogenesis of Liver Disease. Viruses. 2013; 5: 1292-1324.
8. Hwang S.J., Lee S.D. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy bedfellows? J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 26(Suppl 1): 96-101.
9. Moucari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. Gastroenterology. 2008; 134: 416-423.
10. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. J. Hepatol. 2004; 40: 484-490.
11. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral related steatosis. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. J. 2002; 16: 185-194.
12. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. J. Hepatol. 2003; 38(1): 75-85.
13. Reaven G.M. Compensatory hyperinsulinemia and the development of the atherogenic lipoprotein profile. The price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 2005; 34: 49-62.
14. Serfaty L., Andreani T., Giral P. et al. Hepatitis C virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2001; 34: 428-434.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.