

**О.Й. КОМАРИЦЯ**

## **КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У НИХ**

*Показано, що среди пацієнтів с ХВГ, особливо при виремії, чаще наблюдается гипоХС. В работе показано, что частота гипоТГ при ХВГ существенно больше, чем гиперТГ. Поэтому при выявлении сонографических признаков жирового гепатоза у пациентов необходимо определять уровень ТГ. Низкое их содержание указывает на необходимость поиска маркеров ХВГ. Прогностически неблагоприятными для течения ХВГ являются также низкие ХС-ЛПНП и ЛПНП, увеличение коэффициента ХС-ЛПВП/ЛПВП.*

**Ключевые слова:** *хронический вирусный гепатит В, хронический вирусный гепатит С, холестерин, триглицериды, виремия.*

### **ВСТУП**

Хронічні вірусні гепатити (ХВГ) та ураження печінки алкоголем є найчастішими виявами патології печінки в цілому світі, а збільшення частоти гепатоцелюлярної карциноми пов'язують зі зростанням інфікованості вірусами гепатиту В і С [25]. Для перебігу хронічного вірусного гепатиту В (HBV) характерні періоди реплікації віруса з вираженою активністю запалення, значне підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), а хронічний вірусний гепатит С (HCV) перебігає з маловираженою симптоматикою [34,16]. Тільки у половини пацієнтів з HCV-гепатитом підвищуються трансамінази крові, а гістологічні ознаки вірусного гепатиту виявляються у всіх [13, 19]. У літературі є відомості, на підставі яких можна вважати, що у пацієнтів з антитілами до HCV є віремія [26].

У пацієнтів, віком понад 40 років, та у тих, які щоденно надуживають алкоголь, швидше розвивається гепатоцелюлярна карцинома, перебіг хвороби є важчим, порівняно з іншими групами хворих [31]. Алкоголь стимулює реплікацію віруса гепатиту С і підвищує чутливість гепатоцитів до вірусного пошкодження. У таких пацієнтів може також розвиватися блискавична форма гепатиту А.

Хронічні вірусні гепатити, особливо HCV-гепатит, розповсюджені частіше, ніж діагностуються. Труднощі діагностики ХВГ зумовлені малосимптомністю, позапечінковими виявами гепатитів та вживанням алкоголю, який суттєво змінює клініку хвороби.

### **МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проведено клінічне обстеження 202 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в І, V клінічних лікарнях м. Львова, терапевтичній клініці ВМКЦ ЗР. У дослідження не включалися пацієнти з токсичними алкогольними гепатитами, з застійною серцевою недостатністю та легеневим серцем. Діагноз хронічних гепатитів верифікувався загальноприйнятими клінічними методиками. Усіх хворих розділено на 5 груп: перша - хворі на HBV-, друга - HCV-гепатити, третя - алкогольний гепатит, четверта і п'ята - хворі на HBV- та HCV-гепатити, що надуживали алкоголь.

Для визначення загального ХС крові ми використали ензиматичний метод W. Rachmond et al., (1973). Тригліцериди вивчали за Bucolo G. et al. (1973) з модифікацією R. Megraw et al., (1979). Всі етапи дослідження проводили на автоматичному аналізаторі – АВВОТТ Bichromatic Analyzer (США). Для оцінки кількості ХС ліпопротеїнів дуже низької та низької густини скористалися розрахунковим методом W. T. Fridewald (1972). ЛДНГ і ЛНГ (β-ліпопротеїни (β-ЛП)) виявляли у сироватці крові турбодиметричним методом за М. Burstein et al. (1970) у модифікації А. Н. Климова и соавт. (1974). Ліпопротеїни трьох класів розділяли методом електрофорезу в гелі агарози на пластинах "CORMEY GEL LIPO+Lp(α)100". Для оцінки обміну ХС ми використали коефіцієнти насиченості холестеролом ЛНГ (ХС-ЛНГ/ЛНГ), ЛДНГ (ХС-ЛДНГ/ЛДНГ) і ЛВГ (ХС-ЛВГ/ЛВГ); швидкості перетворення ЛДНГ у ЛНГ – питому вагу ХС-ЛДНГ у загальному ХС, ХС-ЛДНГ/ЛДНГ, ЛДНГ/ЛНГ, ЛВГ/ЛДНГ. Блокада apoB-рецепторів діагностується за збільшенням ХС-ЛНГ, ЛНГ, зменшенням ХС-ЛНГ/ЛНГ та ХС-ЛВГ, зростанням коефіцієнта ЛНГ/ЛВГ. Про

одночасну активацію *apov*-рецепторів на багатьох клітинах, що здатні їх експресувати, можна судити на основі низького вмісту ХС крові, ХС-ЛНГ, ЛНГ і таким, як у здорових коефіцієнтом ХС-ЛНГ/ЛНГ.

Результати дослідження опрацьовано за критерієм Стьюдента та коефіцієнтом Пірсона з використанням електронних таблиць методом статистичного аналізу за програмою „STATISTIKA”.

Нижче ми подаємо основні клінічні синдроми в обстежених пацієнтів. При алкогольному гепатиті домінував мезенхімально-запальний синдром, достатньо виражений синдром холестазу, білірубінемія різного ступеня, пригніченість і депресія. Основні клінічні синдроми гепатитів подані у табл. 1.

Таблиця 1

Частота окремих клінічних проявів ( $M \pm m$ , %) при хронічних вірусних гепатитах В (1), С (2), алкогольних гепатитах (3), змішаних вірусних і алкогольних (4, 5)

Синдроми	Група	1	2	3	4	5
Інтоксикації		75 ± 10 <sup>1</sup>	27 ± 7 <sup>1</sup>	70 ± 8	83 ± 11	82 ± 8
Астенічний		60 ± 11 <sup>1</sup>	95 ± 3 <sup>1,4</sup>	47 ± 9 <sup>4</sup>	42 ± 14 <sup>2,4</sup>	95 ± 4 <sup>2,4</sup>
Геморагічний		30 ± 10	57 ± 7 <sup>4</sup>	13 ± 6 <sup>4</sup>	33 ± 14 <sup>2,4</sup>	91 ± 6 <sup>2,4</sup>
Портальної гіпертензії		10 <sup>5</sup> ± 7	11 ± 5 <sup>5</sup>	67 ± 9	67 ± 14 <sup>5</sup>	65 ± 10 <sup>5</sup>
Геморагічний васкуліт		5 ± 5 <sup>3</sup>	18 ± 6 <sup>3,4</sup>	–	–	27 ± 10 <sup>4</sup>
Артралгії, міалгії		20 ± 9 <sup>1</sup>	54 ± 8 <sup>1,4</sup>	7 ± 5 <sup>4</sup>	17 ± 11 <sup>2,4</sup>	55 ± 11 <sup>2,4</sup>
Висипка на шкірі в анамнезі		60 ± 11 <sup>3</sup>	41 ± 7 <sup>3,4</sup>	7 ± 5 <sup>3,4</sup>	8 ± 8 <sup>2,4</sup>	91 ± 6 <sup>2,4</sup>
Еритематозна та петехіальна висипка при огляді		5 ± 5 <sup>1</sup>	66 ± 7 <sup>1,4</sup>	3 ± 3 <sup>4</sup>	–	82 ± 8 <sup>2,4</sup>
Спленомегалія		25 ± 10 <sup>1</sup>	68 ± 7 <sup>1</sup>	27 ± 8	17 ± 11	41 ± 10
Жовтяниця		50 ± 11 <sup>3</sup>	41 ± 7 <sup>3</sup>	88 ± 6 <sup>3</sup>	58 ± 14	68 ± 10

Примітки: 1. Розбіжність між 1 і 2 групами істотна ( $p < 0.05$ ). 2. Розбіжність між 4 і 5 групами істотна ( $p < 0.05$ ). 3. Розбіжність між 1, 2 і 3 групами істотна ( $p < 0.05$ ). 4. Розбіжність між 2, 3, 4 і 5 групами істотна ( $p < 0.05$ ). 5. Розбіжність між 1, 2 і 4, 5 групами істотна ( $p < 0.05$ )

Інтоксикаційний та астенічний синдром виявлені практично при всіх хронічних гепатитах. Астенічний синдром частіше супроводжував НСV-гепатит. Проявами геморагічного синдрому були нетривалі носові кровотечі, кровоточивість ясен, підшкірні гематоми після ін'єкцій чи венепункцій. Цей синдром, як і спленомегалія, був частішим у пацієнтів із гепатитом С. У період вираженого запалення у деяких пацієнтів були симптоми портальної гіпертензії, які виявляли під час ультрасонографії: метеоризм, помірне розширення *v. portae*, вільна рідина в черевній порожнині. Ці прояви зникали після стихання запалення, тому ми трактували їх як вияви гепатиту. Синдром портальної гіпертензії переважав у тих, хто надуживав алкоголь. Однак, цілком ймовірно, що цей стан був зумовлений раннім розвитком перивенулярного склерозу в зоні 3, який можна діагностувати тільки гістологічно.

Позапечінкові прояви хронічних вірусних гепатитів у нашому спостереженні стосувалися артралгій, міалгій, петехіальної висипки, геморагічного васкуліту. Їх пояснюють змішаною кріоглобулінемією, яка розвивається у зв'язку з лімфотропністю вірусів гепатиту і є наслідком клональної В-лімфоцитарної проліферації [27]. Артралгії і міалгії діагностовані у 54 % пацієнтів з НСV-, у 20 % НВV-, і у 7 % з алкогольним гепатитами. Це співпадає з даними P. Casoub et al. [18], які встановили змішану кріоглобулінемію у 56 % пацієнтів з хронічним НСV-гепатитом.

До позапечінкових ознак вірусних гепатитів відносять і геморагічний васкуліт. Його шкірно-суглобовий варіант діагностувався у 5 % хворих на хронічний НВV- та у 18 % на НСV- гепатити. Найчастіше (27 %) геморагічний васкуліт зустрічався у хворих на НСV-гепатит, які надуживали алкоголь. Він виявлявся папульозною геморагічною висипкою, відчутною при пальпації, з чіткою запальною основою, локалізувався на передній поверхні гомілок і навкологомілкових суглобів, залишаючи у цих місцях стійку пігментацію. Згідно з повідомленням багатьох дослідників, васкуліт може розвиватися в будь-якому органі й бути системним. В основі його – віремія та кріоглобулінемія. Масивна преципітація кріоглобулінів, утворення внутрішньосудинних тромбів і моноцитарна інфільтрація стінки дрібних судин – характерні зміни для цього типу васкуліту [11,12]. При гістологічному дослідженні навколо пошкоджених судин виявляють імунні комплекси

з HCV-RNA [9]. Розвиток васкуліту в нирках при HCV-гепатиті є важким ускладненням його перебігу [43], однак у нашому спостереженні такого ускладнення не було.

Ще один симптом, на який варто звернути увагу, це еритематозна та петехіальна висипка. Вона достатньо швидко зникає, але часто рецидивує навіть при безсимптомному перебігу хвороби. Висипка локалізується на стегнах і передпліччях, суб'єктивно нічим не проявляється. У 8 наших пацієнтів така висипка була впродовж 2–3 років єдиною ознакою хвороби перед встановленням діагнозу. Однак, це не стосується хронічної кропив'янки, яку не пов'язують з HCV-гепатитом [22].

До позапечінкових проявів вірусних гепатитів відносять тромбоцитопенію [35] і лейкопенію [3]. Серед пацієнтів р ХВГ тромбоцитопенія зустрічалася у 29 %; якщо ж такі хворі надуживали алкоголь, то частота збільшувалася до 35 %, а в підгрупі 4 складала навіть 45 %. У пацієнтів з алкогольним гепатитом частота тромбоцитопенії була найнижчою – 12 % (рис.1). За даними літератури тромбоцитопенію у пацієнтів з вірусними гепатитами супроводжує вищий титр антитромбоцитарних антитіл, важчі структурні зміни в печінці [37]; а між рівнем антитромбоцитарних антитіл і Ig G крові існує прямий кореляційний зв'язок [33]. За даними М. Панчишин і співавт. [6] у пацієнтів з тромбоцитопенією частіше виникають артралгії, міалгії, еритематозна і петехіальна висипки, а Ig G сироватки крові істотно вищий у пацієнтів з тромбоцитопенією, ніж без неї

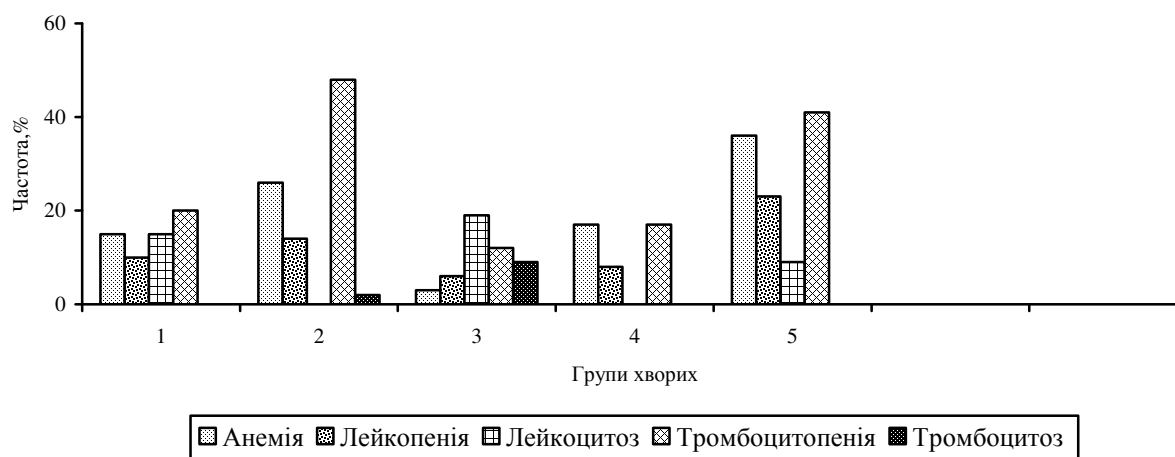


Рис.2. Частота деяких показників гемограми у хворих на хронічні вірусні гепати В (1), С (2), алкогольні гепатити (3) та змішані вірусні і алкогольні (4, 5).

Анемія і лейкопенія траплялася у обстежених хворих з різною частотою, але з найменшою – при алкогольному гепатиті. За свідченнями Е. А. Лукиной и соавт. [3] у пацієнтів з ХВГ можуть виникати цитопенічні синдроми, які потребують диференційної діагностики з гемобластозами. Нормохромну анемію, яка асоціюється з ретикулоцитозом, при ХВГ пов'язують з лімфотропністю вірусів гепатиту, що призводить до продукції патологічних антитіл [18].

За активністю синдрому цитолізу гепатоцитів найважчими можна вважати хворих вірусним гепатитом В, які надуживають алкоголь (табл. 2).

Водночас далеко не в усіх хворих на алкогольний гепатит було значне збільшення АЛТ. Коефіцієнт де Рітиса був вищий у пацієнтів, які надуживали алкоголь. Наші дані співпадають з даними Ц.Г. Масевич и соавт. [5]. Вираженість синдрому холестазу була більшою у пацієнтів, які надуживали алкоголь. Саме в них спостерігалася свербіння шкіри, яке звичайно пояснювалося явищем холестазу. Проте свербіння може бути єдиним симптомом вірусних гепатитів, тому, на думку Cordel N. et al. [21], усіх пацієнтів із цим симптомом необхідно тестувати на виявлення HCV. Рівень холестеролу (ХС) крові у пацієнтів з хронічними хворобами печінки трактують як показник важкості перебігу хвороби. За середніми даними низький рівень ХС був тільки у групі пацієнтів з HCV. У пацієнтів 4 групи був вищий рівень ХС. Рівень фібриногену був вищий у пацієнтів 2 і 4 груп. Хоч і серед пацієнтів 3 групи ми обстежили шість осіб, у яких фібриноген був дещо більший від максимальної норми. У останніх виявляли спленомегалію, артралгію, еритематозну і петехіальну висипку.

Деякі лабораторні ознаки при хронічних вірусних гепатитами В (1), С (2), алкогольних гепатитах (3) та змішаних вірусних і алкогольних(4, 5)

Показник	Група	1	2	3	4	5
ALT, МО/мл		108±38 <sup>1</sup>	71±15 <sup>1</sup>	189±12 <sup>1</sup>	183±25	95±24
AST, МО/мл		106±41 <sup>1</sup>	90±22 <sup>1</sup>	245±32 <sup>1</sup>	294±39	112±32
AST/ALT		0.88±0.17 <sup>1</sup>	1.1±0.14 <sup>2</sup>	1.59±0.18 <sup>1</sup>	1.62±0.21	1.49±0.14 <sup>2</sup>
Лужна фосфатаза, МО/мл		91±10 <sup>1,2</sup>	76±11 <sup>2</sup>	215±25 <sup>1</sup>	298±21 <sup>2</sup>	240±18 <sup>2</sup>
ГГТП, ммол/л		166±42 <sup>1,2</sup>	120±43	261±68 <sup>1</sup>	335±58 <sup>2</sup>	247±62
Азот сечовини, ммол/л		6.06±0.21	6.98±0.18	5,85±0,17	5.48±0.19	7.23±0.21
Загальний білок, г/л		74.0±0.4	77.1±0.13	73,2±0,4	70.1±0.4	73.0±0.3
Альбумін, г/л		43.0±0.3	45.2±0.2 <sup>1</sup>	42±0,5 <sup>1</sup>	40.4±0.4	42.1±0.3
Холестерол, мг/дл		210±16	181±12 <sup>2</sup>	206±9	200±9	219±7 <sup>2</sup>
Фібриноген, мг/дл		260±22	380±20	280±25	290±20	360±26
Тригліцериди, мг/дл		43±5 <sup>1</sup>	43±5 <sup>1</sup>	196±16 <sup>1</sup>	112±10	116±12

Примітки: 1. Розбіжність між 1 – 3, 2 – 3 групами істотна ( $p < 0.05$ ). 2. Розбіжність між 1 – 4, 2 – 5 групами істотна ( $p < 0.05$ ).

Внаслідок лімфопроліферації при вірусних гепатитах можуть утворюватися патологічні імуноглобуліни: антиядерні антитіла, ревматоїдний чинник, антикардіальні антитіла, антитироглобулінові антитіла [18]. Надуживання алкоголю поглиблює усі клінічні ознаки вірусних гепатитів. Скринінговими методами не завжди можна діагностувати вірусні гепатити в осіб, які надуживають алкоголь. Тому при алкогольному ураженні печінки, особливо, якщо хвороба перебігає з криоглобулінемією, невисоким рівнем АЛТ, необхідно використати інші методи виявлення віремії.

Як вже було згадано вище, перебіг хронічних вірусних інфекцій, зокрема HCV-інфекції з тривалою латентною фазою, зумовлює пізню їх діагностику – іноді через 10-20 років після зараження [8]. У 2001 р. ми висловили думку про те, що класом сполук, які впливають на перебіг хвороб печінки, є ліпіди крові та ХС [7] і зміни у їх метаболізмі могли би мати діагностичне та прогностичне значення для хворих на ХВГ. Про діагностичну значимість вивчення ліпідного складу сироватки крові у хворих на ХВГ є згадки у роботах інших авторів [1, 41, 28, 23, 24, 17]. У людей похилого віку при гіпоХС спостерігається зростання хворобливості та смертності [40]. Також існує зв'язок гіпохолестеролемії зі захворюваністю на рак і смертністю від нього [46]. Про знижену кількість ХС крові при вірусних гепатитах повідомляли Chen Z. e. a. [20]. Навіть у практично здорових людей з меншою кількістю ХС крові показники клітинного і гуморального імунітету знижені.

За основними показниками ліпідного обміну група хворих на гепатит не була однорідною. Найбільшу за частотою ( $48 \pm 8 \%$ ) підгрупу серед хворих на хронічний активний вірусний гепатит склали пацієнти, які мали низький рівень ХС крові, у  $27 \pm 7 \%$  – його кількість була підвищеною (рис.2).

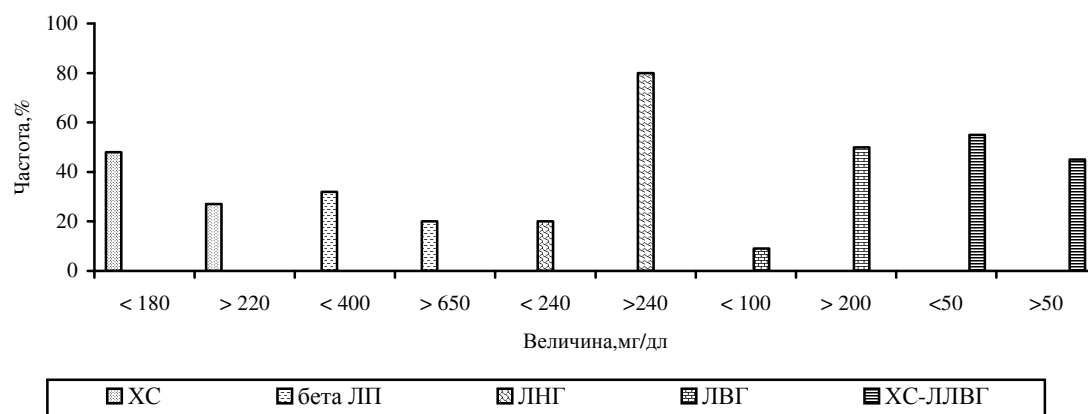


Рис. 2. Частота виявлення відхилень основних показників ліпідного обміну у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами.

Головні транспортні ЛП, які вміщували *apoB* і транспортували синтезований ХС та ХС, що всмоктується з кишківника, у половини пацієнтів були в межах норми. 32 % пацієнтів мали низький і 20% – підвищений рівень  $\beta$ -ЛП (рис.2). Відносний вміст трьох класів ЛП серед хворих на ХВГ був наступним: В абсолютних величинах кількість ЛНГ більше як 240 мг/дл була у 80% пацієнтів. Кількість ЛВГ більше 200 мг/дл діагностувалося у 50 % хворих на ХВГ. Дуже низький рівень ЛВГ у відносних цифрах виявлявся у 7 % осіб, в абсолютних – 9 % пацієнтів. ХС-ЛВГ, як показник зворотного транспорту ХС, у 55 % пацієнтів був менше 50 мг/дл., а у 45 % осіб він був більше 50 мг/дл. Коефіцієнт ХС-ЛВГ/ЛВГ у 93 % пацієнтів був низьким і нормальним і лише у 7 % хворих вищим за 0,4.

Співвідношення між ЛВГ і ЛДНГ серед 57 % пацієнтів було в межах 1,0 – 5,0; лише у 27 % воно було більше 5,0 і у 16 % менше одиниці.

Ми порівняли деякі показники метаболізму ліпідів у хворих на ХВГ та здорових осіб. За середніми показниками ЛВГ група пацієнтів з гепатитом не відрізнялась від здорових. Дуже низький рівень ТГ і високий коефіцієнт ХС/ТГ свідчили про знижений синтез ХС у печінці [44]. А за середнім значенням загального ХС пацієнти з ХВГ не відрізнялися від здорових. Кількість ЛДНГ хворих за середніми не мала істотних відмінностей у порівнянні з цією величиною у здорових, а ЛНГ при гепатитах мали тенденцію до зниження.

У ЛДНГ транспортувалося  $5 \pm 2$  % ХС; у ЛНГ  $71 \pm 6$  % ХС; у ЛВГ  $24 \pm 4$  % ХС, а у здорових  $13 \pm 4$  %;  $67 \pm 7$  %;  $21 \pm 4$  % ХС відповідно. Насиченість холестеролом ЛДНГ при гепатитах була істотно нижча, а насиченість холестеролом ЛВГ – істотно вища, у порівнянні зі здоровими. Співвідношення ЛВГ/ЛДНГ і ЛВГ/ЛНГ були істотно вищі, ніж у здорових.

У пацієнтів з обома формами гепатиту були істотно знижені ТГ та підвищений ХС-ЛВГ у порівнянні з групою здорових. Тільки в підгрупі пацієнтів з гепатитом С кількість ЛВГ була істотно вищою, ніж у здорових. У них же коефіцієнти ЛВГ/ЛДНГ і ЛВГ/ЛНГ були істотно більші. При НВВ-гепатиті ХС-ЛДНГ становив  $7 \pm 4$  %; ХС-ЛНГ –  $72 \pm 7$  %; ХС-ЛВГ –  $24 \pm 5$  %; при гепатиті С –  $8 \pm 4$  %;  $71 \pm 7$  %;  $24 \pm 4$  % відповідно. Насиченість холестеролом ЛДНГ була істотно менша при двох формах ХВГ, а насиченість ЛВГ істотно вища лише при гепатиті В. Істотне зменшення коефіцієнта ХС-ЛДНГ/ЛДНГ може бути зумовлено порушеннями у перетворенні ЛДНГ у ЛНГ за участю ЛВГ [45].

При вірусних гепатитах одночасно протікають два процеси: загибель клітин і регенерація [4]. Підвищена потреба в ранніх продуктах синтезу ХС характерна для проліферуючих клітин (зменшення ХС-ЛВГ). За нашими даними значне зменшення кількості ХС-ЛВГ (менше 20 мг/дл) спостерігалось лише у  $9 \pm 4$  % пацієнтів.

Відомо, що ЛВГ здійснюють зворотний транспорт ХС для синтезу жовчних кислот, адреналових та статевих гормонів [30]. При цитолізі гепатоцитів утворення жовчі порушується [32]. Такий стан мав би супроводжуватися зростанням ХС-ЛВГ, що і спостерігається у наших пацієнтів: ХС-ЛВГ –  $47 \pm 2$  мг/дл у хворих на ХВГ і  $36 \pm 1$  мг/дл у здорових. Можливо, через знижену холестерол-акцепцію ЛВГ печінкою зростає коефіцієнт ХС-ЛВГ/ЛВГ, який становив  $0,274 \pm 0,02$  при гепатиті В і  $0,228 \pm 0,02$  при гепатиті С переважно за рахунок збільшення ХС-ЛВГ.

Для оцінки ступеня фіброзу (цирозу) вже тривалий час використовують рівень АЛТ у плазмі крові. Більше значення цей показник має у комплексному аналізі разом з іншими показниками функції печінки. АЛТ в поєднанні з АСТ, ГГТП, рівнем білірубину, загального ХС,  $\alpha$ -макроглобуліну та *apo-A* вказує на наявність фіброзних змін чи навіть цирозу печінки, що зменшує потребу у використанні біопсії [29]. Є повідомлення про необхідність перегляду верхньої границі норми рівня АЛТ у крові в сторону її зниження. Висновки ґрунтуються на клінічному спостереженні більше шести тисяч пацієнтів у яких не було виявлено *anti-HCV* антитіл у порівнянні з 203 особами з антитілами до вірусу гепатиту С. Лабораторні показники порушення ліпідного обміну та метаболізму вуглеводів у хворих з *HCV* спостерігалися при нижчому, порівняно з теперішньою нормою, рівні АЛТ, і патологія підтверджувалася даними біопсії печінки [39].

Для дослідження впливу рівня цитолізу на ліпідний обмін ми порівняли показники основних ліпідів крові в залежності від рівня АЛТ у пацієнтів з ХВГ (табл.3). У першу підгрупу увійшли пацієнти з АЛТ менше 80 МО/л, у другу – з АЛТ більше 80 МО/л.

Ліпіди крові ( $M \pm m$ ) в усіх хворих на ХВГ залежно від рівня АЛТ

Показник	Групи за АЛТ	
	1	2
Альбумін, г/л	37 ± 1	41 ± 2
Загальний білок, г/л	73 ± 2	75 ± 2
Загальний білірубін, мкмоль/л	19 ± 5	61 ± 41
АЛТ, МО/л	36 ± 2 <sup>1</sup>	214 ± 48 <sup>1</sup>
АСТ, МО/л	45 ± 5 <sup>1</sup>	228 ± 60 <sup>1</sup>
ЛДГ, МО/л	156 ± 10	192 ± 26
Лужна фосфатаза, МО/л	103 ± 14	92 ± 16
ХС, мг/дл	177 ± 12	194 ± 18
ХС-ЛВГ, мг/дл	43 ± 3	42 ± 5
β-ЛП, мг/дл	460 ± 29	545 ± 54
ЛВГ, %	31 ± 2	24 ± 4
ЛДНГ, %	18 ± 2	14 ± 3
ЛНГ, %	50 ± 2 <sup>1</sup>	61 ± 4 <sup>1</sup>
ЛВГ, мг/дл	202 ± 16	173 ± 30
ЛДНГ, мг/дл	123 ± 17	106 ± 26
ЛНГ, мг/дл	337 ± 25 <sup>1</sup>	439 ± 43 <sup>1</sup>
ТГ, мг/дл	35 ± 4 <sup>1</sup>	58 ± 11 <sup>1</sup>
ХС-ЛДНГ, мг/дл	7.1 ± 0.8	11.6 ± 2.2
ХС-ЛНГ, мг/дл	127 ± 12	140 ± 18
ХС-ЛДНГ/ЛДНГ	0.114 ± 0.026	0.149 ± 0.035
ХС-ЛНГ/ЛНГ	0.387 ± 0.026	0.324 ± 0.028
ХС-ЛВГ/ЛВГ	0.256 ± 0.034	0.267 ± 0.027
ХС-ЛВГ/ХС	0.264 ± 0.021	0.225 ± 0.030

Примітка. 1 Розбіжність між показниками в порівнюваних підгрупах істотна ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні загальних показників функції печінки у пацієнтів з різними рівнями АЛТ можна відзначити лише збільшення кількості білірубину та незначне зростання глюкози крові, що вказує на закономірні у такій ситуації порушення пігментного та вуглеводного обміну при зростанні АЛТ.

Що до змін у ліпідному обміні, виявилось, що рівень ХС крові не залежить від ступеня цитолізу, а кількість ТГ більша у пацієнтів з більшим рівнем АЛТ. Із збільшенням активності АЛТ істотно збільшувалась кількість ЛНГ і незначно зростав рівень ХС-ЛНГ, збільшувалася питома вага ХС-ЛВГ у загальному ХС. З цього випливає, що з наростанням АЛТ відмічається уповільнення очищення крові від ЛНГ через відповідні рецептори. Ймовірно, що вищий ХС-ЛВГ вказує на зменшення жовчоутворення у печінці при вищому цитолізі.

Окремо треба відзначити зміну швидкості перетворення ЛДНГ у ЛНГ при наростанні активності АЛТ. У загальній групі хворих на гепатит ця швидкість є сповільнена у порівнянні зі здоровими. А при збільшенні АЛТ показник ЛДНГ/ЛНГ зменшується, і стає таким, як у здорових, що може вказувати на зменшення утворення ЛДНГ при вищому цитолізі (табл. 3). Співвідношення ЛВГ/ЛНГ було менше у пацієнтів з вищим рівнем АЛТ, в основному за рахунок істотного збільшення ЛНГ з наростанням цитолізу. Коефіцієнт ЛНГ/ЛВГ, який вказує на утворення модифікованих ЛНГ, при вищому цитолізі істотно більший.

Обмін ліпідів має важливе значення для діагностики, оцінки перебігу і адекватності відповіді на етіотропну терапію у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами (ХВГ), зокрема для гепатиту С [42]. Від активності ЛНГ-рецепторів на гепатоцитах та інших клітинах, які мають такі рецептори, залежить проникнення вірусу гепатиту С у ці клітини [11]. Участь печінки у метаболізмі ліпідів стосується її можливостей синтезувати тригліцериди, формувати ЛДНГ і секретувати їх шляхом екзоцитозу з гепатоцитів у позапечінковий простір [14]. G. Varba et al., [15] виявили, що HCV core-білок змінює метаболізм ТГ у гепатоцитах. Вивчення метаболізму ліпідів у залежності від функціонального стану печінки у хворих на ХВГ дає можливість передбачити важкість перебігу хвороби та її фазу [2].

Загальний ХС, який визначається в крові, є сумарним показником різнонаправлених процесів: синтезу ХС, використання його тканинами, швидкості та величини переносу кров'ю „відпрацьованого” холестеролу та використання останнього у синтезі гормонів та жовчних кислот. Допомогу в оцінці цього показника може дати прямий істотний корелятивний зв'язок, який

виявлено між ХС крові та ХС-ЛНГ,  $\beta$ -ЛП, ЛНГ, насиченістю холестеролом ЛНГ, ЛВГ. Істотний від'ємний корелятивний зв'язок спостерігався між ХС і ЛВГ(%), процентним вмістом ХС-ЛВГ у загальному ХС; між співвідношенням ХС-ЛДНГ/ХС-ЛНГ, співвідношенням ЛВГ/ЛНГ.

Серед показників функціонального стану печінки у прямому взаємозв'язку з ХС були загальний білок ( $r = 0,322$ ), альбумін ( $r = 0,375$ ) та білірубін ( $r = 0,417$ ). Цікавою є закономірність зниження рівня холестеролу при зростанні показників цитолізу гепатоцитів, хоча ці дані не були істотними.

Корелятивний зв'язок між величиною ТГ і АЛТ ( $r = 0,602$ ), як і з ЛДГ ( $r = 0,525$ ) був прямий істотний. Зі зменшенням рівня ТГ спостерігалися істотно менші рівні ЛФ і АСТ. Між ТГ і названими ферментами теж виявлявся прямий істотний зв'язок (ТГ і ЛФ –  $r = 0,346$ , ТГ і АСТ –  $r = 0,655$ ).

ХС-ЛНГ був у прямому корелятивному зв'язку з кількістю  $\beta$ -ЛП ( $r = 0,701$ ), відсотком ЛНГ ( $r = 0,691$ ), та загальним білірубіном ( $r = 0,477$ ).

Насиченість холестеролом ЛВГ прямо корелювала з насиченістю холестеролом ЛНГ ( $r = 0,345$ ). У зворотному корелятивному зв'язку ХС-ЛНГ перебував з відносною величиною ЛВГ та коефіцієнтом ЛВГ/ЛНГ.

Дефекти у зворотному транспорті ХС виявлялися за зменшенням ХС-ЛВГ, питомої ваги ХС-ЛВГ у загальному ХС, відсотком ЛВГ, коефіцієнтом ХС-ЛВГ/ЛВГ. Зворотний транспорт ХС при хворобах печінки може бути порушений залежно від фази клітинного циклу. Відомо, що ДНК – вірус, інтегруючись у клітинний геном, може стимулювати як проліферацію клітин (проліферація супроводжується зменшенням ХС-ЛВГ [25]), так і активувати антиапоптичну програму клітин чи апоптоз [36]. Допускаємо, що при активації антиапоптичних механізмів виведення ХС з тканин зростатиме.

У наших дослідженнях збільшення чи зменшення ХС-ЛВГ супроводжувалося відповідним збільшенням чи зменшенням ЛВГ ( $r = 0,472$ ), альбуміну ( $r = 0,462$ ), лужної фосфатази ( $r = 0,482$ ), коефіцієнту ХС/ТГ ( $r = 0,426$ ). Наявність прямих корелятивних зв'язків ХС-ЛВГ з синтезуючою здатністю печінки (за альбуміном) з однієї сторони дає можливість оцінити зростання ХС-ЛВГ як позитивний феномен. Такий же за напрямком зв'язок з ЛФ можуть підтверджувати дані G. Perlemuter et al. [38] про участь ЛВГ у розвитку жирового гепатозу, обумовленому інфікуванням вірусом гепатиту С. Кількість ХС-ЛВГ у хворих на гепатит є у істотному оберненому корелятивному зв'язку з відсотком ЛДНГ, з загальним білірубіном ( $r = -0,397$ ) та ЛДГ ( $r = -0,416$ ).

Відсоток ЛВГ перебував у зворотному кореляційному зв'язку з відсотком ЛДНГ ( $r = -0,426$ ) і відсотком ЛНГ ( $r = -0,491$ ).

Таким чином, вивчення корелятивних зв'язків між показниками ліпідів у хворих на ХВГ дає можливість оцінити функціональний стан гепатоцитів, можливе зменшення жовчечутворення печінкою, активації вірусами жирового гепатозу (збільшення ХС-ЛВГ і ЛФ). У той же час зменшення ХС-ЛВГ асоціюється із збільшенням загального білірубіну крові. Враховуючи те, що для віремії при ХВГ є характерною гіпохолестеролемія, то прямий зв'язок між рівнями ХС й альбуміну відображає зниження альбумін-синтезуючої функції печінки у цій ситуації.

За середніми даними показники ліпідного обміну при ХВГ В і С є подібними. Вони стосуються гіпоХС, яка супроводжується активацією *ароВ*-рецепторного шляху використання ЛНГ; зворотного транспорту холестеролу – у 45 % він істотно вищий, ніж у здорових; дуже низького рівня ТГ; дуже низького коефіцієнту ХС-ЛДНГ/ХС-ЛНГ і більшої насиченості холестеролом ЛВГ, особливо при НВВ-гепатиті. У 9 % осіб дуже високий коефіцієнт насичення холестеролом ЛВГ. Певні зміни у ліпідах крові спостерігалися в залежності від ступеня цитолізу: при більшому цитолізі зростала кількість ЛНГ, модифікованих ЛНГ та дещо знижувався екзоцитоз ЛДНГ. У хворих з вираженим холестазом спостерігається зменшення ХС-ЛВГ, насиченості холестеролом ЛВГ при збереженій загальній кількості ЛВГ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Абдукадырова М.А. Прогностические маркеры хронизации вирусного гепатита С // Иммунология.- 2002.- № 1.- С. 47-50.
2. Комарица О. Й., Панчишин Ю. М., Панчишин М. В. Клінічні особливості перебігу хронічних вірусних і алкогольних гепатитів // Acta Medica Leopoliensa.- 2001.- № 2. С. 34-40.
3. Лукина Е.А., Сысоева Е.П., Гушин А.Е., и др. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническими и миелолиферативными синдромами // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2000.- № 1.- С. 23-28.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита.- Москва, 1999.- 423 с.
5. Масевич Ц. Г., Ермолаева Л. Г. Болезни печени и желчевыводящих путей // Тер. арх.- 2000.- № 2.- С. 17-18.

6. Панчишин М. В., Климишин Ю. П., Ільчук М. П., та ін. Тромбоцитопенія і геморагічний васкуліт у хворих на хронічні вірусні гепатити В і С // 36. наукових праць співробітників КАПО ім. П. А. Шулика.- Київ.- 1999.- Т 8, кн. 1.- С. 437-440.
7. Панчишин Ю. М., Комарія О. Й., Панчишин М. В. Гіпохолестеролемія у пацієнтів з хронічними вірусними гепатитами // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы.- Киев, 2001.- С. 115-118.
8. Соринсон С. Н., Корочкіна О. В., Жданов Ю. С., и др. Латентна фаза хронічного гепатиту С: критерії діагностики і терапевтичної тактики // Інфекційні хвороби - 2000.- № 2.- С. 50-54.
9. Abe Y., Tanaka Y., Takenaka M., et al. Leucocytoclastic vasculitis associated with mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus infection // Br. J. Dermatol.- 1997.- V. 136.- P. 272-274.
10. Agnello V., Abel G. Localization of hepatitis C virus in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia // Arthritis. Rheum.- 1997.- V.40.- P.2007-2015.
11. Agnello V., Abel G., Elfahal M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor // PNAS.- 1999.- V. 96.- P. 12766-12771.
12. Akriviadis E. A., Xanthakis I., Navrozidou C., et al. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha // J. Clin. Gastroenterol.- 1997.- V. 25.- P. 612-618.
13. Alter M. J. Epidemiology of hepatitis C. // Hepatology.- 1997.- V. 26.- P. 62-65.
14. Andre P., Komurian-Pradel F., Deforges S., et al. Characterization of Low- and Very-Low-Density Hepatitis C Virus RNA-Containing Particles // J. Virol.- 2002.- V.76.- P.6919-6928.
15. Barba G., Harper F., Harada T., et al. Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets // PNAS.- USA.- 1997.- V. 94.- P.1200-1205.
16. Boyer N., Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C // J. Hepatol.- 2000.- V. 32.- P. 98-112.
17. Bremer C.M., Bung C., Kott N., et al. Hepatitis B virus infection is dependent on cholesterol in the viral envelope // Cell. Microbiol.- 2009.- V.11.- P.249-260.
18. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C // Med. (Baltimore).- 2000.- V. 79.- P. 47-56.
19. Calabrese F., Pontisso P., Pettenazzo E., et al. Liver cell apoptosis in chronic hepatitis C correlates with histological but not biochemical activity or serum HCV-RNA levels // Hepatology.- 2000.- V. 31.- P. 1153-1159.
20. Chen Z., Keech A., Collins R., et al. Prolonged infection with hepatitis B virus and association between low blood cholesterol and liver cancer // BMJ.- 1993.- V.306.- P. 890-894.
21. Cordel N., Chosidow O., Frances C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection // Ann. Med. Interne. (Paris).- 2000.- V. 151.- P. 46-52.
22. Cribier B. J., Santinelli F., Schmitt C. et al. Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection: a case-control study // Arch. Dermatol.- 1999.- V. 135.- P. 1335-1339.
23. Dai C.Y., Chuang W.L., Ho C.K. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study // J. Hepatol.- 2008.- V. 49.- P.9-16.
24. Economou M., Millionis H., Filis S. et al. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C // J. Gastroenterol. Hepatol.- 2008.- V.23.- P.586-591.
25. El-Serag H. B., Mason A. C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // NEJM.- 1999.- V. 340.- P. 745-750.
26. Fong T. L., Kanel G. C., Conrad A., et al. Clinical significance of concomitant hepatitis C infection in patients with alcoholic liver disease // Hepatol.- 1994.- V. 19.- P. 554-557.
27. Hadziyannis S. J. The spectrum of extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection // J. Viral. Hepat.- 1997.- V. 4.- P. 9-28.
28. Hsu C.S., Liu C.H., Liu C.J., et al. Association of lipid profiles with hepatitis C viral load in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection // Am. J. Gastroenterol.- 2009.- V.104.- P.598-604.
29. Huang W., Gong F.Y. Diagnostic value of serum biochemical markers for liver fibrosis in patients with hepatitis B virus // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.- 2002.- V. 22.- P. 1034-1036.
30. Imachi H., Muraio K., Sayo Y., et al. Evidence for a potential role for HDL as an important source of cholesterol in human adrenocortical tumors via the CLA-1 pathway // Endocr. J.- 1999.- V. 46.- P. 27-34.
31. Koff R. S., Dienstag J. L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease // Semin. Liver Dis.- 1995.- V. 15.- P. 101-109.
32. Kozarsky K. F., Donahee M. H., Rigotti A., et al. Overexpression of the HDL receptor SR-BI alters plasma HDL and bile cholesterol levels // Nature.- 1997.- V. 387.- P. 414-417.
33. Lanford R.E., Chavez D., Chisari F.V., et al. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR // J. Virol.- 1995.- V. 69.- P. 8079-83
34. Lok A. S. Hepatitis B infection: pathogenesis and management // J. Hepatol.- 2000.- V. 32.- P. 89-97.
35. Mann M. P. Viruses and autoimmune hepatitis // New Trends in Hepatology. / St. Petersburg, Russia, June 21-22, 1996.- P. 32-44.
36. Mitry R.R., Sarraf C.E., Wu C.G., et al. Wild-type p53 induces apoptosis in Hep3B through up-regulation of bax expression // Lab. Invest.- 1997.- V. 77.- P. 369-378.
37. Nagamine T., Ohtuka T., Takehara K. et al. Trombocytopenia associated with hepatitis C viral Infection // J. Hepatol., 1996.- V. 24.- P. 135-140.
38. Perlemuter G., Sabile A., Letteron P., et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // FASEB Journal.- 2002.- V. 16.- P.185-194.
39. Prati D., Taioli E., Zanella A., et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels // Ann. Intern. Med.- 2002.- V. 137.- P. 1-10.
40. Ranieri P., Rozzini R., Franzoni S., et al. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients // Exp. Aging Res.- 1998.- V. 24.- P. 169-179.
41. Sharma P., Balan V., Hernandez J., et al. Hepatic steatosis in hepatitis C virus genotype 3 infection: does it correlate with body mass index, fibrosis, and HCV risk factors? // Dig. Dis. Sci.- 2004.- V.49.- P.25-29.
42. Siagris D., Christofidou M., Theocharis G.J., et al. Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations // J. Viral. Hepat.- 2006.- V.13.- P.56-61.
43. Sinico R. A., Fornasieri A., D'Amico G. Renal manifestations associated with hepatitis C virus // Ann. Med. Interne. (Paris).- 2000.- V. 151.- P. 41-45.
44. Sodhi H. S., Kudchodkar B. J. Catabolism of cholesterol in hypercholesterolemia and its relationship to plasma triglycerides // Clin. Chem. Acta, 1973.- V. 46, № 2.- P. 161-171.
45. Tall A.R., Jiang X.-C., Luo Y., et al. 1999 George Lyman Duff Memorial Lecture: Lipid Transfer Proteins, HDL Metabolism, and Atherogenesis // Arterioscler. Thromb. Biol.- 2000.- V.20.- P.1185-1188.
46. Tulinius H., Sigfusson N., Sigvaldason H., et al. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22.946 Icelanders // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.- 1997.- V. 6.- P. 863-873.



**O.Y. KOMARYTSYA**

**CHRONIC VIRAL HEPATITIS: CLINICAL FEATURES AND LIPID METABOLISM**

Patients with HBV and viremia present with hypo-Ch, low levels of LDL-Ch and LDL. Hyper-Ch, inactive apoB-P and viremia were not revealed in patients with HCV. Incidence of hypo-TG in chronic viral hepatitis were significantly more, than hyper-TG. Direct correlation was established between triglycerides level and cytolysis parameters: cytolysis increases in high level of TG, decreases in less TG-level.

The following criteria are prognostically unfavorable for chronic viral hepatitis; hypo-Ch, low levels of LDL-Ch and LDL, increase of HDL-Ch/HDL coefficient

**Key words:** chronic viral hepatitis B, chronic viral hepatitis C, cholesterol, triglycerides, viremia.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра внутрішньої медицини №2

Дата поступлення: 15. 04. 2009 р.