

**З.О. ГУК-ЛЕШНЕВСЬКА, О.М. РАДЧЕНКО**

### **ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ТА БІЛКІВ ПРИ ХРОНІЧНИХ УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ**

**Резюме.** Выделены диагностические критерии инфицирования вирусами гепатитов – гипохолестеринемия, низкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, гипергаммаглобулинемия, очень низкий индекс Ритиса. Диагностическими критериями злоупотребления алкоголем среди пациентов с хроническими поражениями печени можно считать гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, индекс Ритиса больше единицы, имеющийся сопутствующий хронический панкреатит. Прогностически неблагоприятными для течения хронических поражений печени различной этиологии есть гипохолестеринемия, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и альбумина.

Ключевые слова: хронические поражения печени, холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, альбумин.

**Актуальність теми.** Причиною зростання хронічних захворювань печінки (ХЗП) в Україні є широке надуживання алкоголю, вплив токсичних чинників довкілля та виробництва, широке і часто неконтрольоване вживання ліків, висока інфікованість вірусами гепатитів [1, 2, 3].

Однією із функцій печінки є синтез ліпідів (жирних кислот, тригліцеридів, апопротеїнів, ліпопротеїнів дуже низької густини) та участь у їх метаболізмі. Відомо, що холестерин є сполукою, від якої залежить існування і функціональна здатність будь-якої клітини організму [4].

Певні біохімічні показники можуть інформувати про етіологічний чинник ураження печінки. Так, інфікування гепатоцитів HCV і HBV веде до порушення регуляції синтезу ліпідів печінкою [5]. Алкоголь індукує перекисне окислення ліпідів у гепатоцитах і асоціюється з гіпертриглицеридемією (гіперТГ) та гіперхолестеринемією (гіперХС) [6, 7].

Пошук маркерів гепатитів серед ліпідів є виправданим і завдяки наявності зв'язку між медіаторами запалення та ліпідним обміном [8]. Всі білки гострої фази, бактеріальні полісахариди, ендотоксини транспортуються ліпопротеїнами низької (ЛНГ) чи високої густини (ЛВГ), змінюючи їх структуру та функції. В умовах *in vitro* показано, що прозапальні цитокіни (ПЦ) активують експресію на гепатоцитах рецепторів до ЛНГ [9, 10], стимулюючи поглинання часточок ЛНГ клітиною.

Діагностичні можливості змін у метаболізмі ліпідів для етіологічної діагностики алкогольної хвороби печінки (АХП), хронічних вірусних гепатитів (ХВГ), хронічних неалкогольних і невірусних активних гепатитів (ХНАГ) залишаються практично не вивченими.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежених пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки розділено на 4 групи. Перша (I) група включала 54 хворих із ХВГ В і С, друга (II) - 54 пацієнти з АХП. У третю (III) групу увійшло 13 хворих із ХВГ, які надуживали алкоголь. Четверту (IV) групу склали 23 особи з ХНАГ з ознаками жирової дистрофії (ЖД) при сонографічному дослідженні, які заперечували надуживання алкоголю, не мали маркерів вірусних гепатитів, гемохроматозу та інших хвороб печінки.

Алгоритм обстеження названих вище груп пацієнтів включав аналіз скарг, анамнезу, результатів опитувань за анкетною CAGE [11], фізикальне обстеження і комплекс лабораторних та інструментальних методик, необхідних для верифікації діагнозу. В усіх хворих визначали інфікованість HBV і HCV: маркери вірусного гепатиту В (HBsAg, HBeAg, antiHBcor) та гепатиту С (antiHCV сумарні, antiHCV IgM), якісне визначення ділянок вірусного геному проводили методом ПЛР. Маркери віремії виявлені у 30 хворих ХВГ.

Серед біохімічних показників крові визначали активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ), гамаглутамілтранспептидази (ГГТП), загальний білок, альбумін, білкові фракції, С-реактивний протеїн (СРП), ХС, ТГ, ХС-ЛВГ. Кількість ХС ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС-ЛДНГ) та ХС-ЛНГ розраховували за формулою W.T. Friedewald et al. (1972 p.) [12].

Результати опрацьовували за основними статистичними характеристиками з урахуванням критерію Стюдента та коефіцієнта кореляції Пірсона.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Пацієнти чотирьох груп з патологією печінки суттєво не відрізнялися за віком, лише у IV групі 39 % осіб мали понад 60 років. У цій же групі

була найбільша кількість жінок ( $44 \pm 9 \%$ ), у перших трьох переважали чоловіки. Надуживання алкоголю за анкетною SAGE констатовано в пацієнтів II і III груп. Фактори ризику інфікування HbV і HCV виявляли у хворих всіх груп, а найчастіше – у I і III групах. Третина хворих IV групи мала в анамнезі тривалу інфузійну терапію.

За активністю синдрому цитолізу на першому місці були пацієнти з ХВГ (I та III групи), холестази – II і III групи. Гіпербілірубінемія зустрічалася майже у половини хворих I, II, IV груп і у 75 % пацієнтів III групи.

Астенічний синдром діагностувався з частотою 86 - 96 % пацієнтів I, II і IV груп, геморагічний найчастіше спостерігався у пацієнтів з ХВГ (I група) – у 41%.

Існують дані, що концентрація ХС може розглядатися як індикатор здоров'я. І високий, і низький рівень ХС крові супроводжують прогресування різних хвороб, навіть із збільшенням смертності від них. Часто гіпоХС супроводжуються хвороби, у розвитку яких етіологічну роль відіграє інфекція [13].

Експериментально показують, що основним механізмом гіпоХС у хворих на ХВГ є зменшення синтезу ЛДНГ при інфікуванні гепатоцитів HCV [14]. Другою причиною гіпоХС може бути активація ароВ-рецепторів під впливом прозапальних цитокінів. Останні вивільнюються при запаленні у будь-якому органі і стають стимуляторами продукції СРП [15], фібриногену [16], зменшують синтез альбуміну, апропротеїнів гепатоцитами [17].

ГіпоХС зустрічалася істотно частіше у хворих на ХВГ (I), на другому місці були хворі на ХВГ, які надуживали алкоголь (III) (табл.).

**Таблиця 1. Частота (%) відхилень метаболізму ліпідів у пацієнтів з хронічними ураженнями печінки**

Показник	Групи			
	I	II	III	IV
ХС < 180 мг/дл	74 <sup>1,3</sup>	47 <sup>1</sup>	54	44 <sup>3</sup>
ХС > 240 мг/дл	-	34	31	17
ХС-ЛНГ < 100 мг/дл	72 <sup>1,3</sup>	38 <sup>1</sup>	50	39 <sup>3</sup>
ХС-ЛНГ > 130 мг/дл	17 <sup>1,2</sup>	42 <sup>1</sup>	50 <sup>2</sup>	26
ТГ < 100 мг/дл	42 <sup>3</sup>	29	36	4 <sup>3</sup>
ТГ > 200 мг/дл	4 <sup>1,3</sup>	35 <sup>1</sup>	18	22 <sup>3</sup>
ХС-ЛВГ < 30 мг/дл	46	40	45	64
ХС-ЛВГ > 45 мг/дл	27	35	36	9

Примітки:

1. Розбіжність між I і II групами істотна ( $p < 0,05$ ).
2. Розбіжність між I і III групами істотна ( $p < 0,05$ ).
3. Розбіжність між I і IV групами істотна ( $p < 0,05$ ).

Однією з ознак порушення метаболізму ліпідів у хворих на ХВГ є низький вміст ТГ. ГіперТГ спостерігалася лише у 4 % хворих. Частота гіперТГ була вищою у хворих III групи і, ймовірно, була обумовлена надуживанням алкоголю. Низький вміст ХС-ЛВГ зустрічався з однаковою частотою у хворих I, II і III груп, частота його у IV групі була дещо більшою. Більший, ніж у нормі, вміст ХС-ЛВГ спостерігався з меншою частотою у I, II, III групах, особливо в IV групі.

За середніми показниками концентрації ХС в крові істотно відрізнялися пацієнти II ( $215 \pm 13$  мг/дл) і IV груп ( $185 \pm 10$  мг/дл) у порівнянні з хворими на ХВГ ( $152 \pm 6$  мг/дл,  $p < 0,05$ ). 73 % хворих на ХВГ з гіпоХС мали віремію.

Низький рівень ТГ теж є характерною ознакою ХВГ. Істотно вищі показники ТГ були у II ( $173 \pm 14$  мг/дл) і IV групах ( $166 \pm 18$  мг/дл) порівняно з I групою ( $115 \pm 7$  мг/дл). ГіперТГ за нашими та даними літератури є типовою для надуживання алкоголю (групи II і III).

ГіпоХС у хворих на ХВГ поєднувалася з істотно вищим рівнем АЛТ, порівняно із нормоХС ( $129 \pm 16$  МО/л і  $86 \pm 17$  МО/л,  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів з ХВГ і гіпоХС спостерігався найнижчий індекс Рігіса (IP) –  $0,59 \pm 0,04$ . IP до 1, спостерігався і у хворих III групи ( $0,83 \pm 0,11$ ). Пацієнти II і IV груп з гіпоХС мали IP  $0,82 \pm 0,16$  і  $0,96 \pm 0,19$  відповідно. Хворі з гіпоХС I і, особливо III груп, мали істотно нижчий рівень альбуміну ( $34 \pm 1$  г/л і  $27 \pm 4$  г/л) порівняно з тими, у кого діагностований вищий ХС ( $38 \pm 1$  і  $37 \pm 2$  г/л).

Клінічний стан хворих на ХВГ був кращий при вищому рівні ХС: вищий рівень гемоглобіну, альбуміну, менший - білірубину, глобулінів і гамаглобулінів, менший цитоліз (за АЛТ), більша

кількість тромбоцитів. Треба зазначити, що такі ознаки, як важча інтоксикація, висипка на шкірі, васкуліт, геморагічний синдром, нижчий рівень тромбоцитів були характерними для ХВГ, які асоціювалися з гіпоХС.

Клініко-біохімічні ознаки АХП і ХНАГ, які поєднувалися з гіпоХС, були подібними до ознак хворих на ХВГ і гіпоХС. Однак, синдром цитолізу в них за АЛТ був виражений менше (АХП –  $77 \pm 18$  МО/л, ХНАГ –  $73 \pm 14$  МО/л, ХВГ –  $129 \pm 16$  МО/л,  $p < 0,05$ ), ІР був неістотно вищий порівняно з ХВГ. Суттєвого зменшення АСТ у пацієнтів з АХП і ХНАГ з гіпоХС не спостерігалось. Найвищий ІР був у хворих на АХП при гіперХС. Цей же коефіцієнт став у середньому дещо більший, ніж одиниця, в хворих на ХВГ, які надуживали алкоголь.

Альбумін крові був істотно нижчий у хворих на ХНАГ і АХП, ніж у пацієнтів I і III груп. Кількість глобулінів і гамаглобулінів була вищою при гіпоХС, ніж при гіперХС у хворих на АХП і ХНАГ. Як і у хворих I і III групи, в II і IV групі при гіпоХС спостерігався нижчий гемоглобін і тромбоцити, порівняно з підгрупами таких хворих з гіперХС.

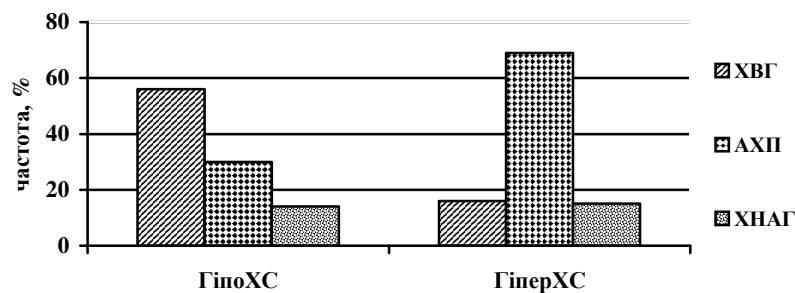
За функціональними параметрами печінки пацієнти з ХНАГ, АХП були подібні до пацієнтів III групи, однак вони мали вищий рівень ТГ, ніж пацієнти III групи, і нижчий рівень АЛТ, ніж хворі з ХВГ. У групах хворих на АХП і ХНАГ з гіпоХС функціональний стан печінки – гірший. Стан хворих цих двох груп є кращий при гіперХС: у них вищий вміст альбуміну, гемоглобіну, менш виражений геморагічний синдром, менша кількість гамаглобулінів. У більшості пацієнтів низький рівень ХС-ЛВГ асоціювався з вищою ГТТП, вищим відсотком глобулінів і гамаглобулінів, фібриногену і СРП, нижчим рівнем гемоглобіну, альбуміну, протромбінового індексу. Отже, крім гіпоХС, маркером важчого ступеня запалення, зниженої білоксинтезуючої функції печінки був знижений рівень ХС-ЛВГ. Величина СРП асоціювалася з гіпоХС, зниженим ХС-ЛНГ, ХС-ЛВГ, ТГ, підвищеною АЛТ у пацієнтів всіх груп. Хворі на ХНАГ з вищим СРП мали нижчий рівень альбуміну і вищий - гамаглобулінів.

Гіпергамаглобулінемія асоціювалася з гіпоХС у I групі, низьким рівнем ХС-ЛВГ у I - III групах, низьким рівнем гемоглобіну, особливо у II і III групах, вищим рівнем СРП і фібриногену в усіх групах.

Між фібриногеном і ліпідами в загальних групах не виявлено корелятивних зв'язків, лише при гіпоХС між ним і  $\beta$ -ЛПП зв'язок був прямий та істотний. Фібриноген був підвищений лише у третини хворих. Останні мали вищий рівень АЛТ (I група), вищий ІР (II, III, IV групи).

Як видно із рисунку серед усіх хворих з гіпоХС переважають пацієнти з ХВГ (56 %), а між хворими з гіперХС – пацієнти з АХП (69 %).

**Рис. 1. Частота ХВГ, АХП, ХНАГ у хворих з гіпоХС та гіперХС.**



За клінічними даними ті пацієнти з АХП і ХНАГ, які мали гіпоХС (30 % і 14 % відповідно) були подібні до хворих на ХВГ. Саме тому їх слід прицільно обстежити за розширеною програмою для виключення чи підтвердження інфікування HCV чи HBV. Пацієнти з ХВГ і ХНАГ, які мали гіперХС, найімовірніше приховували надуживання алкоголю. У випадку наявності ХВГ не виключена комбінована дія інших чинників, які подібно до алкоголю впливають на гепатоцити.

## ВИСНОВКИ

1. Традиційне клініко-лабораторне обстеження дає можливість диференціювати хронічні ураження печінки різної етіології. Біохімічними маркерами ХВГ можна вважати гіпоХС, низький рівень ХС-ЛНГ і ТГ, гіпергамаглобулінемію, дуже низький ІР. Ознаками надуживання алкоголю

у хворих на ХВГ можуть бути вищий рівень ХС і ТГ, ІР > 1. У 73 % хворих на ХВГ з гіпоХС діагностується віремія. Вищий рівень ХС, ТГ, вищий ІР – ознаки надуживання алкоголю в цій групі хворих на АХП. Частина хворих на АХП (47 %) мають гіпоХС, низький рівень альбуміну, вищий вміст гамаглобулінів та ІР до 1, що може вказувати на недиагностовану скринінговими методами НСV чи НВV-інфекцію.

2. Хворі з ХНАГ в анамнезі мають вживання гепатотоксичних ліків, професійні шкідливості; у клініці в одних можна виявити симптоми АХП, в інших – клінічні ознаки вірусного ураження при відсутності серологічних маркерів вірусних гепатитів В і С.

3. Незалежно від чинника, який спричинив ураження печінки, клінічно стан хворих з гіпоХС був важчий, ніж з гіперХС. Низький вміст ХС-ЛВГ супроводжував анемію, виражений інтоксикаційний і цитолітичний синдроми, гіпоальбумінемію, гіпергамаглобулінемію.

4. Альбумінсинтезуюча функція печінки є порушеною у хворих всіх груп з хронічним ураженням. Гіпоальбумінемія супроводжується анемією, вираженим запальним та цитолітичним синдромами, гіпергамаглобулінемією і зустрічається частіше у пацієнтів з гіпохолестеринемією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія – 2000. - № 2. - С. 65-66.
2. Харченко Н.В. Классификация и этиология хронических заболеваний печени // Актуальные вопросы хронических заболеваний печени: избранные лекции Шестой Национальной Школы гастроэнтерологов, гепатологов. – К.: 2004. – С. 4-27.
3. Genome-wide differences in hepatitis C- vs alcoholism-associated hepatocellular carcinoma / C. Derambure, C. Coulaud, F. Caillot // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol.14, №11. - 1749-1758.
4. Ганонг В.Ф. Фізіологія людини: Підручник / Переклад з англ. За редакцією М. Гжегоцького, В. Шевчука, О. Заячківської. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
5. 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
6. Hampl K. Alcohol and hypercholesterolaemia // Abstracts of 9<sup>th</sup> congress of the European society for biomedical research on alcoholism. – september, 2003. – P.520.
7. Гук-Лешневська З.О. Стан ліпідного та білкового обміну при алкогольній хворобі печінки // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2004. - №2. - С.74-83
8. Kaul D. Molecular link between cholesterol, cytokines and atherosclerosis // Mol. Cell. Biochem. – 2001. – Vol. 219, №1. – P. 65-71.
9. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease // Blood. – 1996. – Vol. 87. – P. 2095-2147.
10. Interleukin-6 stimulates LDL receptor gene expression via activation of sterol-responsive and Sp1 binding elements / H. Gierens, M. Nauck, M. Roth et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 7. – P. 1777-1783.
11. Etter J.F. Asking about quantity and frequency of alcohol consumption before asking the CAGE questions produces lower ratings on the CAGE test / J.F. Etter // Drug. Alcohol. Depend. – 2004. – Vol. 74, № 2. – P. 211-214.
12. Friedewald W. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // Clin. Chem. – 1972. – V.18. – P.499-502.
13. Панчишин Ю.М. Гіпохолестеролемія та запалення. – Львів, 2003. – 176 с.
14. Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism / André P, Perlemuter G, Budkowska A. et al. // Semin Liver Dis. – 2005. - V.25. P.93-104.
15. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentration and outcomes in critically ill surgical patients / Gordon B.R., Parker T.S., Levine D.M. et al. // Crit. Care. Med. – 2001. – V.29. – P. 1563-1568.
16. Increased levels of markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease / Schumacher A., Seljeflot I, Sommervoll et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2002. – V.62. – P. 59-68.
17. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients / Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S. et al. // Am. J. Kidney Dis. – 1998. – V.32. – P. 107-114.

## SUMMARY

### Z. HUK-LESHNEVSKA, O. RADCHENKO

#### SOME FEATURES OF LIPIDS METABOLISM AND PROTEINS IN CHRONIC DAMAGES OF LIVER

The diagnostic criterias of alcohol abuse (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, Ritis index > 1) and hepatitis viral infection (hypocholesterolemia, low levels of cholesterol low density lipoproteins and triglycerides, hypergammaglobulinemia, low Ritis index) were received from analysis of obtained data in liver damages patients.

Hypocholesterolemia, low levels of cholesterol high density lipoproteins and albumin were prognostically unfavorable for liver damages.

**Key words:** chronic liver damages, cholesterol, cholesterol high density lipoproteins, cholesterol low density lipoproteins, albumin.

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

Дата поступлення 25.12.2009 р.