



Л.О. Ушеніна, В.О. Туманський, А.В. Абрамов, О.В. Рябоконт

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ СТУПЕНЯ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ ТА ПОКАЗНИКІВ ІМУННО-ЕНДОКРИННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

### З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ПРИ ІНФІКУВАННІ РІЗНИМИ ГЕНОТИПАМИ ВІРУСУ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** гепатит С, фіброз печінки, метаболічні фактори ризику.

**Ключевые слова:** гепатит С, фиброз печени, метаболические факторы риска.

**Key words:** chronic hepatitis C, liver fibrosis, metabolic risk factors.

Хронічний гепатит С у хворих з метаболічними факторами ризику характеризується збільшенням кількості пацієнтів з тяжким фіброзом і трансформацією в цирроз печінки, а також найвищим вмістом у сироватці крові інсуліну, TNF- $\alpha$ , лептину, особливо за умов інфікування 1 генотипом вірусу.

Хронический гепатит С у больных с метаболическими факторами риска характеризуется увеличением числа пациентов с тяжелым фиброзом и трансформацией в цирроз печени, а также наиболее высоким содержанием в сыворотке крови инсулина, TNF- $\alpha$ , лептина, особенно при инфицировании 1 генотипом вируса.

Chronic hepatitis C in patients with metabolic risk factors is characterized by augmentation of number of patients with a severe fibrosis and transformation in liver cirrhosis, and also by the highest level of insulin, TNF- $\alpha$ , leptin in serum, especially in conditions of infection with 1 genotype of virus.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної інфектології, що зумовлено високим ризиком формування цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми [1]. На сьогодні продовжується вивчення факторів, що можуть вплинути на прогресування ХГС. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню цієї інфекції, механізми прогресування фіброзу печінки у хворих з супутньою патологією залишаються недостатньо вивченими. Протягом останніх 20 років у медичній літературі активно обговорюється поєднання клініко-лабораторних порушень, що отримали загальну назву «метаболічний синдром», розповсюдженість якого у світі сягає 25–35% [2]. Щодо критеріїв верифікації цього патологічного стану на сьогодні не існує єдиної позиції. Заслуговує на увагу визначення ряду критеріїв дефінізуючими, зокрема абдомінальний тип ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) [3,4]. При абдомінальному ожирінні вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, продукує так звані адипоцитокіни, в тому числі туморнекротизуючий фактор альфа (TNF- $\alpha$ ), лептин, що впливають на чутливість тканин до інсуліну [5]. Іншим важливим метаболічним фактором ризику є ІР – специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами й призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Ряд авторів розглядають ІР як незалежний фактор прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [6,7]. Однак крім супутньої патології в оцінці перебігу ХГС слід враховувати генотип вірусу HCV, оскільки особливості структури HCV спричинюють не тільки різницю в географічному розташуванні генотипів, але й особливості природного перебігу ХГС [8]. Нез'ясованість клініко-патогенетичної ролі змін імунно-ендокринного гомеостазу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при інфікуванні різними генотипами HCV в розвитку фіброзу печінки зумовило напрямок дослідження.

#### МЕТА РОБОТИ

Вивчити взаємозв'язки між виразністю фіброзу печінки та змінами показників імунно-ендокринного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику при інфікуванні різними генотипами вірусу.

#### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням були 69 хворих на ХГС з морфологічно верифікованим діагнозом: 48 пацієнтів з метаболічними факторами ризику (І група) і 21 хворий без цих факторів (ІІ група). Розподіл за генотипами серед хворих І групи: 24 (50%) пацієнтів з 1 генотипом HCV і 24 (50%) – з 3 генотипом HCV. У хворих ІІ групи 1 генотип вірусу виявлено у 9 (42,9%) хворих, 2 генотип – у 3 (14,2%), 3 генотип HCV – у 9 (42,9%) пацієнтів.

При постановці діагнозу ХГС використовували класифікацію хронічних гепатитів, запропоновану на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). При формуванні груп хворих враховували наявність метаболічних факторів ризику. При визначенні дефінізуючих метаболічних факторів ризику користувались критеріями, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (1999) і Міжнародною федерацією діабету (2005) на I Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому [3]. ІР підтверджували шляхом застосування методу «гомеостатичної» моделі (НОМА ІР), що розраховували на основі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові [9]. Наявність у хворих на ХГС ІР підтверджувалось збільшенням НОМА-ІР вище 2,77. Наявність у пацієнтів абдомінального ожиріння підтверджено антропометричними даними, зокрема збільшенням окружності талії у чоловіків від 94 до 130 см (у середньому до 102,8 $\pm$ 1,2 см), у жінок – від 82 до 142 см (у середньому до 93,1 $\pm$ 2) см), а також завдяки визначенню коефіцієнта відношення окружності талії до окружності стегон, індексу маси тіла.

Гістологічне дослідження гепатобіоптатів проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії ЗДМУ д. мед. н., професором В.О. Туманським. Виразність фіброзу печінки



Виразність фіброзу печінки у хворих на ХГС при інфікуванні різними генотипами HCV, залежно від наявності метаболічних факторів ризику

Показник	Стадія фіброзу печінки	інфіковані 1 генотипом		інфіковані 3 генотипом	
		I група (n=24)	II група (n=9)	I група (n=24)	II група (n=9)
Інсулін, мкЕд/мл	F 1–2	20,45±1,11 *	13,28±1,62	24,14±1,47***	11,24±1,05
	F 3–4	32,41±1,88 ..	10,35	33,29±3,58..	–
НОМА-IR	F 1–2	4,69±0,37 *	2,35±0,15	6,14±0,39 ***	2,3±0,15
	F 3–4	8,06±0,66 ..	1,52	9,02±1,54	–
TNF-α, пг/мл	F 1–2	6,02±1,86	5,83±1,07	8,25±1,18	6,13±0,89
	F 3–4	15,89±1,64 ..	9,3	14,94±2,17 ..	–
Лептин, нг/мл	F 1–2	13,31±2,61	9,23±0,94	17,00±1,87 *	7,78±0,84
	F 3–4	26,69±4,13 ..	12,39	19,37±2,73	–

оцінювали за шкалою METAVIR [10]. Вміст TNF-α, інсуліну та лептину у сироватці крові досліджували методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного вимірювання, відповідно до методик, запропонованих виробниками: BIOSOURCE (США) – для визначення вмісту TNF-α; DRG (Німеччина) – для визначення вмісту інсуліну та лептину. У методі ІФА використано прилад DigiScan-400 (Австрія). Дослідження проведено у Центральній науково-дослідній лабораторії.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів у програмах «Excel» і «Statistica». Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак. Для оцінки міри зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена та метод множинної лінійної регресії.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження виявлено, що при інфікуванні 1 генотипом вірусу у хворих I групи тяжкий фіброз з трансформацією в цироз печінки реєстрували частіше ( $\chi^2=14,75$ ,  $p<0,001$ ), ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ризику: у 20 (83,4%) проти 1 (11,1%) хворих; при інфікуванні 3 генотипом HCV F 3–4 діагностовано лише у пацієнтів з метаболічними факторами ризику (15–62,5%) ( $\chi^2=10,31$ ,  $p<0,01$ ). Порівняльний аналіз дав змогу виявити, що стадії фіброзу печінки F 3–4 у хворих з метаболічними факторами ризику частіше реєстрували у інфікованих 1 генотипом HCV – 20 (83,4%) проти 15 (62,5%) пацієнтів, інфікованих 3 генотипом вірусу (табл. 1).

У результаті порівняльного аналізу показників імунно-

ендокринного статусу хворих на ХГС, інфікованих різними генотипами HCV, залежно від наявності метаболічних факторів ризику й різних стадій фіброзу печінки виявлено, що вміст інсуліну та показник НОМА-IR у хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом HCV при стадіях фіброзу печінки F 1–2, виявились вищими ( $p<0,01$ ), ніж у хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. Крім того, у хворих I групи при інфікуванні як 1, так і 3 генотипом вірусу при стадіях фіброзу печінки F 3–4 вміст інсуліну в сироватці крові й показник НОМА-IR були вище ( $p<0,05$ – $0,01$ ), ніж у хворих з відповідним інфікуванням зі стадією фіброзу печінки F 1–2. У хворих з метаболічними факторами ризику при інфікуванні 3 генотипом HCV і стадіями фіброзу печінки F 1–2 інсуліну й показник НОМА-IR виявились вищими ( $p<0,05$ ), ніж у хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу з відповідними стадіями фіброзу печінки (табл. 2).

При інфікуванні 1 генотипом HCV у пацієнтів I групи зі стадіями фіброзу печінки F 3–4 вміст TNF-α й лептину в сироватці крові вище ( $p<0,01$ ), ніж у хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. У хворих з метаболічними факторами ризику зі стадіями фіброзу печінки F 3–4 як при інфікуванні 1, так і 3 генотипом HCV вміст TNF-α в сироватці крові був вище ( $p<0,05$ – $0,01$ ), ніж у хворих I групи з відповідним інфікуванням і стадіями фіброзу печінки F 1–2. Вміст лептину в сироватці крові пацієнтів I групи зі стадіями фіброзу печінки F 3–4, інфікованих 1 генотипом HCV, виявився вищим ( $p<0,05$ ), порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F 1–2 цієї ж групи. Вміст лептину у хворих I групи, інфікованих 3 генотипом вірусу, з фіброзом печінки F 1–2 був вище, ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ризику з аналогічними стадіями фіброзу печінки ( $p<0,01$ ) (табл. 2).

Кореляційний аналіз показав, що при інфікуванні 1 та 3

Таблиця 2

Показники імунно-ендокринного гомеостазу хворих на ХГС інфікованих різними генотипами HCV, залежно від наявності метаболічних факторів ризику при різних стадіях фіброзу печінки (M±m)

Стадія фіброзу печінки	інфіковані 1 генотипом HCV		інфіковані 3 генотипом HCV	
	I група (n=24)	II група (n=9)	I група (n=24)	II група (n=9)
F 1	2 (8,3%)	6 (66,7%)	3 (12,5%)	8 (88,9%)
F 2	2 (8,3%)	2 (22,2%)	6 (25%)	1 (11,1%)
F 3	9 (37,5%)	1 (11,1%)	8 (33,3%)	–
F 4	11 (45,9%)	–	7 (29,2%)	–

Примітки: \* – порівняно з показниками хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки ( $p<0,01$ ); \*\* – з хворими цієї ж групи з фіброзом печінки F 1–2 ( $p<0,05$ – $0,01$ ); \*\*\* – з хворими I групи з відповідними стадіями фіброзу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV ( $p<0,05$ ).



генотипами вірусу існує прямий зв'язок між стадією фіброзу печінки та індексом НОМА-IR ( $r=+0,66$  і  $r=+0,47$  відповідно,  $p<0,01$ ), вмістом лептину ( $r=+0,6$  і  $r=+0,46$  відповідно,  $p<0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=+0,72$  і  $r=+0,55$ ,  $p<0,01$ ), інсуліну в сироватці крові ( $r=+0,76$  і  $r=+0,59$  відповідно,  $p<0,01$ ) та систолічним артеріальним тиском ( $r=+0,4$  і  $r=+0,39$  відповідно,  $p<0,05$ ). При інфікуванні хворих на ХГС 1 генотипом вірусу відзначено прямі кореляції між ступенем фіброзу печінки й показником ОТ ( $r=+0,49$ ,  $p<0,01$ ), коефіцієнтом ОТ/ОС ( $r=+0,39$ ,  $p<0,05$ ).

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику на прогресування фіброзу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV, найбільший вплив мали підвищення вмісту лептину в сироватці крові (+0,58) та показника НОМА-IR (+0,4); при інфікуванні 3 генотипом вірусу найбільший вплив мали вміст лептину в сироватці крові (+0,75) та коефіцієнт відношення окружності талії до окружності стегон (+0,62).

Виявлені найвищі показники вмісту досліджуваних гормонів і TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику й наявністю тяжкого фіброзу печінки з трансформацією в цироз, а також корелятивні зв'язки, насамперед, між ступенем фіброзу печінки й показником окружності талії, коефіцієнтом відношення окружності талії до окружності стегон при інфікуванні 1 генотипом HCV, свідчать про значну роль цих факторів у прогресуванні захворювання. Відомо, що висока концентрація TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих на хронічні гепатити опосередковано підсилює апоптоз гепатоцитів, що, в свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Іто і трансформації їх у міофібробласти [11]. Хворі з вираженими морфологічними змінами печінки при хронічному гепатиті мають вірогідно вищу внутрішньопечінкову готовність до TNF- $\alpha$  відповіді й вищий ризик розвитку цукрового діабету II типу [12]. За наявності у хворого метаболічних факторів ризику, особливо абдомінального ожиріння, печінка стає одним із центрів органопатології під дією прозапального пула цитокінів, що продукуються адипоцитами. При цьому одне з провідних місць посідає лептин [13]. Вважається, що лептин раніше за інсулін може стимулювати сателітні клітини печінки до підвищеного синтезу ростових факторів [14], що призводить до пришвидшення прогресування фіброзу печінки. До того ж, насамперед інфікування 1 генотипом HCV поєднується з високими темпами прогресування фіброзу печінки [8].

## ВИСНОВКИ

1. Виявлені особливості змін в показниках імунно-ендокринного гомеостазу у хворих на ХГС, інфікованих різними генотипами HCV, з метаболічними факторами ризику при різних стадіях фіброзу печінки свідчать про значну роль цих факторів у прогресуванні захворювання.

2. ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику характеризується збільшенням кількості пацієнтів з тяжким фіброзом і трансформацією в цироз печінки, а також найвищим вмістом у сироватці крові інсуліну, TNF- $\alpha$ , лептину.

3. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику на прогресування фіброзу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV асоціюється з підвищенням вмісту лептину в сироватці крові (+ 0,58) та показника НОМА-IR (+ 0,40); при інфікуванні 3 генотипом вірусу – з вмістом лептину в сироватці крові (+0,75) та коефіцієнтом ОТ/ОС (+0,62).

## ЛІТЕРАТУРА

1. *Андрейчин М.А.* Вірусні гепатити і рак печінки / *М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконт, В.С. Копча.* – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. *Тащук В.К.* Кардіоваскулярний ризик, метаболічний синдром, цукровий діабет, кардіальні клінічні події / *В.К. Тащук // Здоров'я України.* – 2006. – №1–2. – С. 14–18.
3. *Маньковский Б.Н.* Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? / *Б.Н. Маньковский // Терапия. Украинский медицинский вестник.* – 2007. – №4. – С. 29–31.
4. *Березин А.Е.* Концепция «пациента высокого кардиоваскулярного риска» в центре внимания – сахарный диабет и метаболический синдром / *А.Е. Березин // Укр. мед. часопис.* – 2007. – №2 (58). – С. 20–23.
5. *Бабак О.Я.* Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы / *О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – №4 (30). – С. 8–12.
6. *Hui J.M.* Insulin resistance associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / *J.M. Hui, A. Sud, G.C. Farrell // Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1695–1704.
7. *Ratziu V.* Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C / *V. Ratziu, M. Munteanu // J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1049–1055.
8. *De Gottardi A.* Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha and gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection / *A. De Gottardi // Aliment Pharm. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 107–114.
9. *Огурцов П.П.* Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела / *П.П. Огурцов // Гепатологический форум.* – 2006. – №3. – С. 21–27.
10. *Kenneth P.* Chronic Hepatitis An Update on Terminology and Reporting / *P. Kenneth // Amer. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 1409–1417.
11. *Liu X.* Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic satellite cells / *X. Liu., H. Wu, A. Liu // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2001. – Vol. 9. – P. 15–17.
12. *Knobler H.* TNF- $\alpha$ , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad / *H. Knobler, A. Schatter // Q. J. Med.* – 2005. – Vol. 98. – P. 1–6.
13. *Piche T.* Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C / *T. Piche, E. Gelsi // Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 434–439.
14. *Hora C.* Is connective tissue growth factor (CTGF) the missing link between steatosis, insulin resistance and fibrosis in patients with chronic hepatitis C? / *C. Hora, A. Negro, L. Rubbi-Brandt // Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 5199.

## Відомості про авторів:

Ушеніна Л.О., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Туманський В.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії ЗДМУ, директор Інституту клінічної патології людини.

Абрамов А.В., д. мед. н., професор каф. патологічної фізіології, директор ЦНДЛ ЗДМУ.

Рябоконт О.В., д. мед. н., професор, зав. каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

## Адреса для листування:

Ушеніна Людмила Олександрівна. 69035, м. Запоріжжя, пр-т. Маяковського, 26, ЗДМУ, каф. інфекційних хвороб.

Тел.: (061) 224 07 88.