



Л.О. Ушеніна¹, О.В. Рябоконт¹, А.В. Абрамов¹, Н.С. Ушеніна¹, В.Г. Савельєв¹, Т.Є. Онищенко¹, О.О. Фурик¹,
О.П. Машко¹, В.В. Бондарева²

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ІМУННО-ЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИРАЗНОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ

¹Запорізький державний медичний університет,

²Запорізька обласна інфекційна клінічна лікарня

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

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

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

Хронічний гепатит С у хворих з метаболічними факторами ризику характеризується збільшенням частки пацієнтів з тяжким фіброзом з трансформацією в цирроз і вираженим стеатозом печінки. Наявність у хворих з метаболічними факторами ризику фіброзу печінки F 3–4 поєднується з найвищим вмістом TNF- α , інсуліну, лептину в сироватці крові та показником HOMA-IR.

Хронический гепатит С у больных с метаболическими факторами риска характеризуется увеличением числа пациентов с тяжелым фиброзом с трансформацией в цирроз и выраженным стеатозом печени. Наличие у больных с метаболическими факторами риска фиброза печени F 3–4 сочетается с наиболее высоким содержанием TNF- α , инсулина, лептина в сыворотке крови и показателем HOMA-IR.

Chronic hepatitis C in patients with metabolic risk factors is characterized by increasing number of patients with severe fibrosis with transformation in liver cirrhosis and severe liver steatosis. Patients with metabolic risk factors and liver fibrosis F 3–4 have the highest serum levels of TNF- α , insulin, leptin and HOMA-IR.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається важливою медико-соціальною проблемою. Його наслідком є формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [1]. На сьогодні триває вивчення впливу різних факторів на природний перебіг ХГС, зокрема наявність супутньої соматичної патології. Ряд дослідників розглядають печінку як орган-мішень у хворих з метаболічним синдромом [2], розповсюдженість якого у світі сягає 25–35% [3]. Хоча на сьогодні не існує єдиної позиції щодо критеріїв верифікації цього патологічного стану, ряд критеріїв визнано дефінізуючими, зокрема, абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) [4]. Вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, здатна продукувати адипоцитокіни, в тому числі, туморнекротизуючий фактор α (TNF- α), резистин, лептин, що впливають на чутливість тканин до інсуліну [5]. При цьому дисбаланс адипоцитокінів, що виникає за наявності абдомінального ожиріння, сприяє розвитку і прогресуванню ІР [5]. ІР супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами та розвитком хронічної компенсаторної гіперінсулінемії, при цьому гіперінсулінемія може призводити до посилення реплікації HCV in vitro [6]. TNF- α сприяє не тільки запаленню, але й має профіброгенні властивості. За результатами досліджень останніх років, у прогресуванні фіброзу печінки у хворих з наявністю абдомінального ожиріння бере участь і лептин, який раніше за інсулін може стимулювати сателітні клітини печінки до підвищеного синтезу ростових факторів [7].

МЕТА РОБОТИ

Визначити особливості змін параметрів імунно-ендокринної регуляції у хворих на хронічний гепатит С

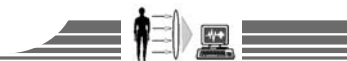
з метаболічними факторами ризику з різним ступенем виразності морфологічних змін у печінці.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням перебували 83 хворих на ХГС, яких обстежували в гепатологічному центрі ЗОІКЛ. Залежно від наявності метаболічних факторів ризику, хворих на ХГС розподілили на групи: I група – 60 пацієнтів з метаболічними факторами ризику, II група – 23 хворих без цих факторів. Середній вік хворих – 40,6 \pm 1,2 роки. Чоловіків – 53, жінок – 30. Контрольну групу склали 20 здорових осіб.

При встановленні діагнозу ХГС користувались класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994). При визначенні дефінізуючих метаболічних факторів ризику користувались критеріями, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (1999) і Міжнародною Федерацією Діабету (2005) на 1-му Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому [4]. Для виявлення наявності та виразності ІР розраховували HOMA-IR методом «гомеостатичної» моделі на основі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові [8].

Гістологічне дослідження гепатобіоптатів провів завідувач кафедри патологічної анатомії ЗДМУ д. мед. н., професор В.О. Туманський. Виразність фіброзу печінки оцінювали за шкалою METAVIR [9]. Ступінь стеатозу печінки оцінювали за кількістю гепатоцитів з ліпідними включеннями [10]. Імуноферментні методи обстеження проведені в центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д. мед. н., професор А.В. Абрамов). Вміст TNF- α , інсуліну та лептину у сироватці крові досліджували методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих виробниками



(BIOSOURCE, США та DRG, Німеччина) з використанням приладу DigiScan-400 (Австрія) та програми DigiWin Version 3.30 для підрахунку результатів. Для статистичної обробки отриманих даних застосовано параметричні та непараметричні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень виявлено, що у хворих I групи частіше реєстрували тяжкий фіброз з трансформацією в цироз печінки (F 3–4) – 45 (75%) проти 2 (8,7%) пацієнтів II групи. Крім того, серед хворих з метаболічними факторами ризику частка пацієнтів з початковими стадіями фіброзу була в 3,6 рази менша, ніж в групі порівняння – 15 (25%) проти 21 (91,3%) пацієнтів. Виявлено взаємозв'язок між виразністю фіброзу печінки та наявністю метаболічних факторів ризику ($\chi^2=29,76, p<0,001$).

У результаті порівняльного аналізу виявлено, що вміст інсуліну ($p<0,01$) та показник НОМА-IR ($p<0,01$) у пацієнтів з метаболічними факторами ризику при стадіях фіброзу печінки F 3–4 були вище, ніж у хворих групи порівняння з відповідними стадіями фіброзу печінки та пацієнтів I групи при стадіях фіброзу печінки F 1–2. Аналіз вмісту TNF- α в сироватці крові хворих на ХГС визначив, що його вміст у пацієнтів з метаболічними факторами ризику був вищим ($p<0,05-0,01$) порівняно зі здоровими людьми як при стадіях фіброзу печінки F 1–2, так і при стадіях F 3–4. Найвищим рівень цього цитокіну ($p<0,01$) був у пацієнтів I групи з тяжким фіброзом з трансформацією в цироз печінки як порівняно з показником хворих II групи з фіброзом F 3–4, так і хворих I групи зі стадіями фіброзу печінки F 1–2. На відміну від хворих I групи, у пацієнтів II групи підвищення ($p<0,05$) вмісту TNF- α в сироватці крові зареєстровано лише при стадіях фіброзу печінки F 3–4 (табл. 1).

Вміст лептину в сироватці крові хворих з метаболічними факторами ризику як з фіброзом печінки F 1–2, так і F 3–4 був вищим ($p<0,01$) не тільки порівняно зі здоровими людьми, але й відносно показників хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. Найвищий ($p<0,05$) рівень підвищення лептину зареєстровано у пацієнтів I групи з фіброзом печінки F 3–4, що вірогідно відрізнявся від показника хворих I групи зі стадіями фіброзу печінки F 1–2. На відміну від пацієнтів I групи, у хворих на ХГС без метаболічних факторів ризику підвищення вмісту лептину зафіксовано лише у пацієнтів зі стадіями фіброзу печінки F 3–4 як порівняно зі здоровими людьми ($p<0,01$), так і з хворими II групи зі стадіями фіброзу печінки F 1–2 (табл. 1).

Аналіз виразності стеатозу печінки визначив, що стеатоз печінки S 2–3 частіше реєстрували у хворих з наявністю метаболічних факторів ризику – 27 (45%) проти 7 (30,4%) хворих без цих факторів, а стеатоз печінки S 0–1 зареєстровано у 33 (55%) хворих I групи та у 16 (69,6%) пацієнтів II групи. Дослідження вмісту TNF- α і лептину в сироватці крові показало найвищий ($p<0,01$) їх рівень у пацієнтів I групи як зі ступенями стеатозу печінки S 0–1, так і S 2–3. При цьому у пацієнтів II групи вміст TNF- α в сироватці крові виявився підвищеним ($p<0,05$) лише за наявності стеатозу печінки S 2–3 (табл. 2).

Кореляційний аналіз визначив наявність прямої кореляції між виразністю фіброзу печінки та вмістом інсуліну ($r=+0,36; p<0,01$), TNF- α в сироватці крові ($r=+0,45; p<0,01$), показником НОМА-IR ($r=+0,36; p<0,05$). Вмісту лептину в сироватці крові мав корелятивні зв'язки зі ступенем фіброзу печінки у хворих як I ($r=+0,35, p<0,01$), так і II групи ($r=+0,38, p<0,01$).

За результатами множинного лінійного регресійного

Таблиця 1

Вміст TNF- α і лептину у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при різних стадіях фіброзу печінки (M \pm m)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на ХГС			
		I група (n=60)		II група (n=23)	
		F 1-2	F 3-4	F 1-2	F 3-4
TNF- α , пг/мл	4,50 \pm 0,84	7,9 \pm 0,98 *	14,3 \pm 1,15' ...	6,56 \pm 0,65	7,46 \pm 1,15 *
Лептин, нг/мл	7,03 \pm 0,52	16,13 \pm 1,67' ..	22,44 \pm 2,35' ...	8,33 \pm 0,59	11,53 \pm 0,86' ...

Примітки: * – порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05-0,01$); ** – з хворими II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки ($p<0,01$); *** – з хворими відповідної групи зі стадіями фіброзу печінки F 1–2 ($p<0,05-0,01$).

Таблиця 2

Вміст TNF- α і лептину у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику з різним ступенем стеатозу печінки (M \pm m)

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на ХГС			
		I група (n=60)		II група (n=23)	
		S 0-1 (n=33)	S 2-3 (n=27)	S 0-1 (n=16)	S 2-3 (n=7)
TNF- α , пг/мл	4,5 \pm 0,84	11,59 \pm 0,97' ..	13,94 \pm 1,77' ..	5,99 \pm 0,75	7,79 \pm 0,89'
Лептин, нг/мл	7,03 \pm 0,52	19,43 \pm 1,84' ..	22,61 \pm 2,14' ..	8,79 \pm 0,79	8,39 \pm 0,81

Примітки: * – порівняно зі здоровими людьми ($p<0,05-0,01$); ** – порівняно з показниками хворих II групи з відповідними ступенями стеатозу печінки ($p<0,01$).



аналізу, у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь виразності фіброзу печінки асоціювалась ($p < 0,05$) з підвищенням НОМА-ІР (+0,38) та вмістом лептину в сироватці крові (+0,31); а виразність стеатозу печінки асоціювалась ($p < 0,05$) з показником окружності талії (+0,33) та рівнем підвищення глюкози крові (+0,26).

Виявлене в дослідженні збільшення частки пацієнтів з фіброзом печінки F 3–4 у хворих з метаболічними факторами ризику, що поєднується з підвищенням вмісту TNF- α , інсуліну, лептину в сироватці крові та показника НОМА-ІР, свідчить про негативний вплив абдомінального ожиріння та ІР на прогресування ХГС. Відомо, що ІР може бути значним і незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [11]. За наявності абдомінального ожиріння у хворих TNF- α ряд дослідників розглядають як медіатор ІР [12]. Крім того, цей цитокін здатний індукувати експресію ростових факторів, активує трансформацію клітин Іто в міофібробласти, потенціює ефекти трансформуючого фактора росту β , що є одним із механізмів залучення TNF- α у печінковий фіброз [13]. З іншого боку, в дослідженнях останніх років у розвитку фібротичних змін в печінці висвітлюється роль лептину. Є відомості [14], що лептин підсилює запалення та фіброгенез у печінці. Підвищення частки пацієнтів з вираженим стеатозом печінки (S 2–3), підвищення вмісту TNF- α і лептину в сироватці крові хворих І групи, порівняно з пацієнтами II, вказує на підвищений ризик прогресуючого ураження печінки у хворих з метаболічними факторами ризику і за рахунок розвитку стеатозу печінки, що є, з одного боку, HCV-індукованим, а з іншого, метаболічним і пов'язаним з розвитком ІР.

ВИСНОВКИ

1. Наявність у хворих на ХГС метаболічних факторів ризику призводить до збільшення частоти виявлення фіброзу печінки F 3–4 (75 проти 9%) та вираженого стеатозу печінки 2–3 ступеня (45 проти 30 %) у пацієнтів з метаболічними факторами ризику, порівняно з хворими без цих факторів.

2. Вміст інсуліну, TNF- α , лептину в сироватці крові та показник НОМА-ІР були найвищими у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику зі стадією фіброзу печінки F 3–4 як порівняно з відповідними показниками пацієнтів II групи з тяжким фіброзом з трансформацією в цироз печінки, так і з показниками хворих I групи зі стадіями фіброзу F 1–2 ($p < 0,05$).

3. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь виразності фіброзу печінки асоціюється ($p < 0,05$) з

підвищенням НОМА-ІР (+0,38) і вмістом лептину (+0,31); виразність стеатозу печінки ($p < 0,05$) – з показником окружності талії (+0,33) та рівнем глікемії (+0,26).

ЛІТЕРАТУРА

1. Вірусні гепатити і рак печінки / [Андрейчин М.А., Дрижак В.І., Рябоконт О.В., Копча В.С.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Amarapurkar D.N. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis / D.N. Amarapurkar, A.D. Amarapurkar // Ann. Hepatol. – 2006. – Vol. 5, №1. – P. 30–33.
3. Hanefeld M. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective / M. Hanefeld, C. Kohler // Z. Arztl. Fortbild. Qualitats. – 2002. – Vol. 96. – P. 183–188.
4. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? / Б.Н. Маньковский // Therapia. Український медичний вісник. – 2007. – №4. – С. 29–31.
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. Hypoinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon: a potential mechanisms for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease / A.J. Sanyal, N. Chand, K. Comar [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 179 A.
7. 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. S199.
8. Romero-Gómez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response / M. Romero-Gómez // Rev. Esp. Enferm. Dig. – 2006. – Vol. 98 (8). – P. 605–615.
9. Batts K.P. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting / K.P. Batts, J. Ludwig // Amer. J. Surg. Pathol. – 1995. – Vol. 19 (12). – P. 1409–1417.
10. Monto A. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol / A. Monto // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 729–736.
11. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / J. M. Hui, A. Sud, G. C. Farrell [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 125. – P. 1695–1704.
12. Стрюк П.И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома / П.И. Стрюк, Н.Ю. Цыганок // Кардиология. – 2006. – №4. – С. 54–59.
13. Effects of tumor necrosis factor alpha on the expression of connective tissue growth factor in hepatic satellite cells / X. Liu, H. Wu, A. Liu [et al.] // Zhonghua. Gan. Zang. Bing. Za. Zhi. – 2001. – Vol. 9. – P. 15–17.
14. Schaffler A. Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue-emerging role in nonalcoholic fatty liver disease / A. Schaffler, J. Schölmerich, C. Büchler // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 2 (6). – P. 273–280.

Відомості про авторів:

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

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

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

Ушеніна Н.С., доцент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Савельєв В.Г., доцент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Онищенко Т.С., доцент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Фурик О.О., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Машко О.П., асистент каф. інфекційних хвороб ЗДМУ.

Бондарева В.В., зав. відділення вірусних гепатитів ЗОІКЛ.

Адреса для листування:

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

Тел.: (061) 214 95 24.