

НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

Докт. мед. наук В. М. ДУДНИК, проф. Л. В. МОРОЗ, Я. А. МЕДРАЖЕВСКАЯ

LIPID METABOLISM DISORDERS IN CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS C

V. M. DUDNIK, L. V. MOROZ, YA. A. MEDRAZHEVSKAYA

Винницкий национальный университет им. Н. И. Пирогова

Изучены особенности липидного обмена при хроническом гепатите С у 114 детей в возрасте от 1 до 18 лет. Показано, что уровни триглицеридов и липопротеидов низкой плотности могут быть лабораторными маркерами при определении нарушений липидного обмена у больных хроническим гепатитом.

Ключевые слова: хронический гепатит С, дети, липидный обмен.

The peculiarities of lipid metabolism in 114 children with chronic hepatitis C aged 1-18 were investigated. It is shown that triglyceride levels and low density lipoproteides can be used as laboratory markers at determining lipid metabolism disorders in patients with chronic hepatitis.

Key words: chronic hepatitis C, children, lipid metabolism.

Печень одновременно является органом пищеварения, кроветворения и обмена всех видов веществ, включая липидный обмен. В первую очередь функция липидного обмена связана с синтезом в гепатоцитах холестерина (ХС), жирных кислот, гормоноподобных веществ липидной природы, а также сложных липидов и липопротеидов [1, 2]. Печень считается основным регулятором липидного обмена в организме ребенка, и потому в результате влияния вируса гепатита С (HCV) на ее клетки повреждается эта важная функция [3]. В литературе существуют данные о том, что при пребывании HCV в организме развивается нарушение метаболизма липидов за счет клеточного рецептора липопротеида низкой плотности (ЛПНП) [4], который способствует эндоцитозу HCV. Также существуют данные о конкуренции между вирусом и ЛПНП за связь с рецептором, в этом случае липопротеид выступает в роли ингибитора, который влияет на процесс связывания HCV с клеточными рецепторами [5]. Нарушения липидного обмена появляются уже через 1–5 лет после инфицирования вирусом гепатита С и в дальнейшем приводят к развитию хронического стеатогепатита и цирроза печени [3].

Целью нашей работы было оценить частоту и тяжесть нарушений липидного обмена у детей при хроническом вирусном гепатите С.

Было обследовано 114 детей с хроническим гепатитом С (ХГС), средний возраст $13,37 \pm 4,7$ лет, у которых были нарушения лабораторных показателей липидного обмена в сравнении с практически здоровыми детьми того же возраста. Под наблюдением было 65 мальчиков (57,01%) и 49 (42,98%) девочек, которые составили основную

группу исследования. Нами не отмечалось существенной половой разницы в возрастных группах, за исключением группы детей пубертатного возраста, где число мальчиков было больше (44,73%) в сравнении с девочками того же возраста (28,94%). В составе контрольной группы было 40 практически здоровых детей в возрасте от 7 до 15 лет (средний возраст $13 \pm 3,5$ лет).

Верификация диагноза ХГС у детей проводилась на основе выявления в сыворотке крови больных РНК вируса гепатита С (HCV-RNA) качественным и количественным методом полимеразной цепной реакции на тест-системах НПФ «ДНК-технология» (Россия), AbHCV core, NS4, NS5-иммуноферментным методом на тест-системах «Вектор-Бест» (Россия). Для определения генотипа вируса применялись методы, в которых используется полимеразная цепная реакция с типоспецифическими праймерами для получения продуктов амплификации разной длины. Генотипы определялись по размерам амплифицированных продуктов. Типоспецифические зонды применялись в качестве праймеров, информация о которых расположена в E1, core, NS5-участках HCV-RNA. В исследовании использовали тест-системы «Амплисенс» (Россия). Для определения величины вирусной нагрузки в работе был применен количественный вариант полимеразной цепной реакции, который определяет количество вирусных частичек в 1 мл плазмы крови; низкая вирусная нагрузка — < 800000 МЕ/мл, высокая вирусная нагрузка — > 800000 МЕ/мл. Вирусная нагрузка выполнялась на диагностических тест-системах НПФ «ДНК-Технология». У детей изучались результаты общеклинических лабо-

ракторных методов исследования (общий анализ крови, мочи, кала), проводились биохимические исследования крови по стандартным методикам (общий белок — биуретовым методом, фракции белка — методом хроматографии, билирубин и его фракции — колориметрическим методом по Ендрассику). Щелочная фосфатаза определялась также колориметрическим методом. Определение уровня гаммаглутамилтрансферазы проводилось стандартизированным методом, разработанным в 1983 г. Международной федерацией клинической химии. Синдром цитолиза оценивался по уровню аланинотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что определялось колориметрическим динитрофенилгидразиновым методом по Ратману — Френкелю [6]. Состояние липидного обмена оценивалось по уровню холестерина (определялся ферментным колориметрическим методом с холестеринэстеразой, холестериноксидазой и 4-аминоантипирином), уровню триглицеридов (определялся ферментным колориметрическим методом с глицеринфосфатоксидазой и 4-аминофеназоном) и уровню липопротеиновых фракций. ЛПНП и липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) определялись гомогенным ферментным колориметрическим анализом. УЗ-исследование печени, желчных путей, поджелудочной железы, селезенки проводилось на УЗ-сканере «Voluson 730 Pro» (США).

Анализ состояния липидного обмена у детей с ХГС выявлял его нарушение за счет увеличения уровней триглицеридов и ЛПНП. Как видно из табл. 1, у детей основной группы содержание общего холестерина и ЛПВП в сыворотке крови не выходило за рамки референтного интервала контроля у здоровых детей, за исключением 2 (1,7%) пациентов, у которых ЛПВП были несколько ниже. С другой стороны, среди всех осмотренных больных с ХГС у 72 (63,15%) детей было зарегистрировано

повышение ЛПНП (> 2,59 ммоль/л) и у 34 (29,8%) детей повышение триглицеридов (> 2,3 ммоль/л).

При высокой вирусной нагрузке было зарегистрировано повышение ЛПНП практически у половины всех пациентов (46,5%) и только у 2,2% детей наблюдалось повышение уровня триглицеридов, в то время как содержание ЛПВП и общего холестерина не выходило за рамки референтных значений. Среди пациентов с низкой вирусной нагрузкой у 52 (73,2%) детей регистрировалось повышение ЛПНП, а у половины из них (у 46,4%) были высокие показатели триглицеридов.

У детей основной группы при всех генотипах HCV показатели холестерина и ЛПВП не выходили за рамки референтных значений, кроме двух (1,2%) детей с 1-м генотипом вируса, у которых уровень ЛПВП был ниже. У половины пациентов с 1-м генотипом (38 детей, 48,0%) регистрировались увеличенные значения ЛПНП. При 2-м генотипе у всех детей был увеличен уровень ЛПНП и у 83,3% детей отмечался повышенный уровень триглицеридов. У всех пациентов с 3-м генотипом вируса показатели ЛПНП и триглицеридов превышали референтные значения.

Нами не отмечалась зависимость уровней ЛПВП и общего холестерина от пола, кроме двух (2,2%) девочек с низкими уровнями ЛПВП. Независимо от пола наблюдалось повышение уровня ЛПНП (у большинства пациентов — у 2/3 детей) и триглицеридов (у 1/3). Уровень общего холестерина не превышал рамки референтного интервала, уровень ЛПВП только в некоторых случаях (1,2–2,3% детей) был ниже показателей нормальных значений. Наблюдалось повышение уровня ЛПНП и триглицеридов как у мальчиков, так и у девочек. У детей, больных ХГС, регистрировалось увеличение уровня ЛПНП и триглицеридов независимо от генотипа HCV, кроме детей с 1-м генотипом, у которых триглицериды были в рамках референтных

Таблица 1

Частота отклонений от референтного интервала контроля уровня холестерина и триглицеридов у детей с ХГС [7]

Показатели	Больные ХГС							
	все больные, n = 114	в зависимости от величины вирусной нагрузки		в зависимости от генотипа вируса			в зависимости от пола	
		высокая, n = 43	низкая, n = 71	1-й, n = 79	2-й, n = 6	3-й, n = 29	мальчики, n = 65	девочки, n = 49
Общий холестерин > 5,2 ммоль/л	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Липопротеиды высокой плотности < 1,45 ммоль/л	2 (1,7)	1 (2,3)	1 (1,4)	2 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,2)
Липопротеиды низкой плотности > 2,59 ммоль/л	72 (63,15)	20 (46,5)	52 (73,2)	38 (48,0)	6 (100)	29 (100)	43 (66,1)	29 (64,4)
Триглицериды > 2,3 ммоль/л	34 (29,8)	1 (2,2)	33 (46,4)	0 (0)	5 (83,3)	29 (100)	20 (30,7)	13 (26,5)

Примечание. В скобках — данные в %. То же в табл. 3–5.

значений. Нами не отмечалась зависимость уровней ЛПНП и триглицеридов от величины вирусной нагрузки. Как видно из табл. 1, у всех детей с 3-м генотипом вируса наблюдалось повышение ЛПНП и триглицеридов выше референтного интервала. Похожая тенденция наблюдалась у детей со 2-м генотипом, однако уровень триглицеридов был высоким у 83,3% больных.

Было проанализировано соотношение ЛПНП и ЛПВП (табл. 2) у детей, больных ХГС, в зависимости от пола, возраста, величины вирусной нагрузки и генотипа вируса с последующим сравнением с группой здоровых детей. Нами получены данные, свидетельствующие о том, что у детей с ХГС коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП ($2,88 \pm 1,17$ ммоль/л) втрое превышал аналогичное значение у здоровых детей ($0,9 \pm 0,19$ ммоль/л). Коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП у мальчиков ($2,94 \pm 1,16$ ммоль/л) и девочек ($2,80 \pm 1,21$ ммоль/л) при ХГС превышает аналогичный у здоровых детей в 3,2 и 3,1 раза соответственно.

Таблица 2

Соотношение липопротеидов низкой и высокой плотности у детей при хроническом гепатите С

Показатель	Значение коэффициента ЛПНП/ЛПВП, ммоль/л	Отношение к группе здоровых детей
Дети, больные ХГС, $n=114$	$2,88 \pm 1,17$	3,20
Мальчики, $n=65$	$2,94 \pm 1,16$	3,26
Девочки, $n=49$	$2,80 \pm 1,21$	3,10
1–3 года, $n=7$	$2,79 \pm 1,15$	3,10
4–7 лет, $n=8$	$3,19 \pm 1,29$	3,54
8–12 лет, $n=15$	$2,67 \pm 1,00$	2,96
13–18 лет, $n=84$	$2,90 \pm 1,21$	3,20
Дети		
с 1-м генотипом, $n=79$	$2,21 \pm 0,44^*$	2,45
со 2-м генотипом, $n=6$	$3,20 \pm 0,25$	3,55
с 3-м генотипом, $n=29$	$4,64 \pm 0,72$	5,15
с низкой вирусной нагрузкой, $n=71$	$3,25 \pm 1,29^{**}$	3,61
с высокой вирусной нагрузкой, $n=43$	$2,27 \pm 0,56$	2,52
Здоровые дети, $n=40$	$0,90 \pm 0,19$	

Примечание. * $p < 0,001$ — разница достоверна относительно показателей больных детей с 3-м генотипом; ** $p < 0,001$ — разница достоверна относительно показателей больных детей с высокой вирусной нагрузкой.

У детей, больных ХГС, коэффициент соотношения ЛПНП/ЛПВП независимо от возраста практически в 3 раза превышает подобное соотношение у здоровых детей. По сравнению с аналогичным показателем у здоровых детей, у детей с 1-м генотипом вируса соотношение ЛПНП/ЛПВП выше в 2,4 раза, у пациентов со 2-м генотипом вируса — в 3,5 раза и с 3-м генотипом — в 5 раз. Нами показано, что нарушения липидного обмена достоверно больше выражены у детей с 3-м генотипом вируса.

Как видно из табл. 2, у пациентов с ХГС при низкой вирусной нагрузке коэффициент ЛПНП/ЛПВП ($3,25 \pm 1,29$ ммоль/л) в 3,6 раз больше в сравнении со здоровыми детьми. У детей с высокой вирусной нагрузкой ЛПНП/ЛПВП ($2,27 \pm 0,56$ ммоль/л) в 2,5 раза превышает аналогичный показатель у здоровых детей. При анализе данных видно, что у больных с низкой вирусной нагрузкой более выражены нарушения липидного обмена, чем у детей с высокой вирусной нагрузкой.

Анализ данных табл. 3 показал, что у детей, больных ХГС, наблюдалось повышение уровней трансаминаз (АЛТ $> 0,53$ ммоль/час·л и АСТ $> 0,45$ ммоль/час·л). Среди детей основной группы высокие уровни АЛТ и АСТ регистрировались у 100 (87,7%) и 92 (80,7%) пациентов соответственно. При высокой вирусной нагрузке был зарегистрирован повышенный уровень АСТ и АЛТ у 41 (95,3%) и у 39 (90,6%) детей соответственно. При низкой вирусной нагрузке у 60 (84,5%) детей регистрировалось повышение АЛТ, а у 51 (71,8%) ребенка — высокие показатели АСТ. У детей с ХГС независимо от генотипа вируса регистрировались высокие показатели трансаминаз. При 1-м генотипе у 71 (89,8%) ребенка было увеличение содержания АЛТ в сыворотке крови и у 69 детей (87,3%) — уровня АСТ. Среди пациентов со 2-м генотипом вируса у 5 (83,3%) детей регистрировалось повышение АЛТ, а больше чем у половины из них (66%) были высокие показатели АСТ. При 3-м генотипе вируса был отмечен повышенный уровень АЛТ у 25 (86,2%) детей и повышенный уровень АСТ у 19 (65,5%) детей. Синдром цитолиза более выражен у детей с 1-м генотипом вируса, 87–89% пациентов имели показатели трансаминаз, превышающие референтные значения.

Нами не отмечалось зависимости содержания АЛТ и АСТ в сыворотке крови от пола обследованных детей. У 60 (92,3%) мальчиков регистрировалось увеличение уровня АЛТ и у 38 (58,4%) — уровня АСТ. Среди девочек у 36 (73,4%) наблюдалось повышение АЛТ, а у 33 (67,3%) — высокое содержание АСТ. Синдром цитолиза был более выражен у мальчиков.

У детей, больных ХГС, отмечались низкие показатели белково-синтетической функции печени, выходящие за рамки референтного интервала. У 85 (74,5%) детей наблюдалось уменьшение содержа-

Таблица 3

Частота отклонений от референтного интервала контроля (у здоровых детей) показателей цитолиза у детей с ХГС

Показатель	Больные ХГС							
	все больные, n=114	в зависимости от величины вирусной нагрузки		в зависимости от генотипа вируса			в зависимости от пола	
		высокая, n=43	низкая, n=71	1-й, n=79	2-й, n=6	3-й, n=29	мальчики, n=65	девочки, n=49
АЛТ > 0,53 ммоль/час·л	100 (87,7)	39 (90,6)	60 (84,5)	71 (89,8)	5 (83,3)	25 (86,2)	60 (92,3)	36 (73,4)
АСТ > 0,45 ммоль/час·л	92 (80,7)	41 (95,3)	51 (71,8)	69 (87,3)	4 (66,6)	19 (65,5)	38 (58,4)	33 (67,3)

Таблица 4

Частота отклонений от референтного интервала контроля (у здоровых детей) показателей белково-синтетической функции печени у детей с ХГС

Показатель	Больные ХГС							
	все больные, n=114	в зависимости от величины вирусной нагрузки		в зависимости от генотипа вируса			в зависимости от пола	
		высокая, n=43	низкая, n=71	1-й, n=79	2-й, n=6	3-й, n=29	мальчики, n=65	девочки, n=49
Общий белок < 68,8 г/л	85 (74,5)	36 (83,7)	49 (69,0)	65 (82,2)	3 (50,0)	17 (58,6)	55 (84,6)	15 (30,6)
Протромбиновый индекс < 78 %	52 (45,6)	32 (74,4)	20 (28,2)	42 (53,2)	0 (0)	10 (34,4)	38 (58,4)	33 (67,3)

ния общего белка (< 68,8 г/л) в сыворотке крови и практически у половины пациентов (45,6%) — уменьшение протромбинового индекса (< 78%).

Как видно из табл. 4, среди детей с высокой вирусной нагрузкой низкое содержание общего белка наблюдалось у 36 (83,7%), протромбинового индекса — у 32 (74,4%) детей. При низкой вирусной нагрузке снижение уровня общего белка и протромбинового индекса регистрировалось у 49 (69%) и 20 (28,2%) детей соответственно. Более выраженные повреждения белково-синтетической функции печени наблюдались у детей с высокой вирусной нагрузкой.

Показатели белково-синтетической функции печени были снижены у детей основной группы независимо от генотипа вируса. Среди больных ХГС с 1-м генотипом вируса у 65 (82,2%) детей содержание общего белка было уменьшенным и у половины (53,2%) наблюдалось снижение протромбинового индекса. При 2-м генотипе общий белок был снижен у половины пациентов (50,0%), а значения протромбинового индекса не выходили за рамки нормальных показателей. Кроме того, у большинства пациентов с 3-м генотипом вируса уровни общего белка и протромбинового индекса были ниже референтного интервала (58,6% и 34,4% соответственно). Наибольшие повреждения белково-синтетической функции

печени регистрировались у больных ХГС с 1-м генотипом вируса. У 55 (84,6%) мальчиков было снижено содержание общего белка в сыворотке крови и у 38 (58,4%) был снижен уровень протромбинового индекса. У девочек показатели белково-синтетической функции печени тоже были ниже референтных значений: общий белок — у 15 (30,6%), протромбиновый индекс — у 33 (67,3%).

В основной группе регистрировались показатели синдрома холестаза (табл. 5), которые выходили за рамки референтного интервала у здоровых детей. Среди всех осмотренных детей у 44 (38,5%) был зафиксирован повышенный уровень общего билирубина (> 18,6 мкмоль/л), у 48 (42,1%) — повышенный уровень щелочной фосфатазы (> 309 Ед/л) и у 31 (27,4%) ребенка — повышенный уровень гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) (> 49 Ед/л).

Среди детей с высокой вирусной нагрузкой у 33 (76,7%) детей было зарегистрировано увеличение уровня общего билирубина, у 29 (67,8%) — уровня щелочной фосфатазы и у 27 (62,8%) детей — уровня ГГТ. Среди пациентов с низкой вирусной нагрузкой у 11 (15,5%) детей было зафиксировано увеличение уровня общего билирубина, у 20 (28,2%) — уровня щелочной фосфатазы и у 5 (7%) детей — уровня ГГТ. Как видно из

Частота отклонений от референтного интервала контроля (у здоровых детей) показателей холестаза у детей с ХГС

Показатель	Больные ХГС							
	все больные, n=114	в зависимости от величины вирусной нагрузки		в зависимости от генотипа вируса			в зависимости от пола	
		высокая, n=43	низкая, n=71	1-й, n=79	2-й, n=6	3-й, n=29	мальчики, n=65	девочки, n=49
Общий билирубин > 18,6 мкмоль/л	44 (38,5)	33 (76,7)	11 (15,5)	42 (53,1)	0 (0)	2 (6,8)	33 (50,7)	11 (22,4)
Щелочная фосфатаза > 309 Ед/л	48 (42,1)	29 (67,4)	20 (28,2)	42 (53,1)	2 (33,3)	7 (24,1)	38 (58,4)	10 (22,2)
Гамма-глутамил-трансфераза > 49 Ед/л	31 (27,4)	27 (62,8)	5 (7,0)	29 (25,0)	0 (0)	2 (6,9)	25 (38,4)	6 (12,2)

табл. 5, высокие показатели синдрома холестаза регистрируются у больных с высокой вирусной нагрузкой. При 1-м генотипе вируса у половины (42 (53,1%)) детей регистрировалось увеличение общего билирубина и щелочной фосфатазы, у 29 (25%) детей – увеличенный уровень ГГТ. При 2-м генотипе у 1/3 больных детей наблюдалось повышение уровня щелочной фосфатазы, а ГГТ и общий билирубин не выходили за рамки референтного интервала. Среди детей с 3-м генотипом вируса увеличенный уровень общего билирубина отмечался у 2 (6,8%), щелочной фосфатазы – у 7 (24,1%) и ГГТ – у 2 (6,9%) детей. Синдром холестаза в значительной степени выражен у больных с 1-м генотипом вируса. Нами не установлена зависимость уровня общего билирубина, щелочной фосфатазы и ГГТ от пола. У половины мальчиков (58,4%) наблюдалось повышение уровня общего билирубина и щелочной фосфатазы, а уровня

ГГТ – у 25 (38,4%) детей. У 11 (22,4%) девочек с ХГС зафиксировано повышение уровня общего билирубина, у 10 (22,2%) – уровня щелочной фосфатазы и у 6 (12,2%) – ГГТ.

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

При ХГС у детей отмечаются выраженные изменения липидного обмена в виде повышения ЛПНП (у 63,15%) и триглицеридов (у 29,8%) в сыворотке крови, в то время как уровни общего холестерина и ЛПВП не выходят за рамки референтного интервала контроля у здоровых детей.

Обнаруженные нами изменения липидного обмена зависят от величины вирусной нагрузки и генотипа вируса, а именно: более высокие показатели ЛПНП и триглицеридов регистрировались при низкой вирусной нагрузке (у 73,2% и 46,4% детей соответственно), а также у всех пациентов с 3-м генотипом HCV.

Литература

1. Комариця О. Й., Панчишин М. В. Особливості обміну ліпідів у хворих на хронічний гепатит С та неходжинські лімфоми // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – К.: Фенікс, 2001. – С. 115–118.
2. Порівняльна характеристика станів ліпідного обміну у хворих на стеатогепатоз та стеатогепатит / Г. Д. Фадєєнко, В. А. Чернишов, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 5 (25). – С. 15–18.
3. Состояние липидного обмена у пациентов с хроническим гепатитом С / Н. А. Рябова, В. М. Волынкина, И. С. Комолов и др. // Рос. мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 24–26.
4. Monazahian M., Bohme L., Cicognani C. Serum lipid and lipoprotein in patients with liver cirrhosis and chronic hepatitis // J. Med. Virol. – 1999. – Vol. 57. – P. 223–229.
5. Pathology of chronic hepatitis C in children / P. Marson, R. Boschetto, M. Kage, K. Shiraki // Inf. J. Artif. Organs. – 1999. – Vol. 22, № 9. – P. 640–644.
6. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина. – 1987. – 368 с.
7. Лабораторные тесты (клиническое использование), медицинская лаборатория «Дила»: Справочник врача «Лабораторные тесты». – К.: Доктор-Медиа, 2008. – 288 с.

Поступила 09.12.2008