

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

УДК: 577.11:547:14.01.10:616-071:616.

ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ ВІРУСНОМУ ГЕПАТИТІ С У ДІТЕЙ

В.М. Дудник

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова.

Ключові слова: вірусний гепатит С, ліпідний обмін, діти

НАРУШЕНИЕ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С У ДЕТЕЙ

В.М. Дудник

В статье рассматриваются современные представления об эпидемиологии, патогенезе и особенностях липидного обмена при вирусном гепатите С у детей.

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

DISORDERS OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN WITH HEPATITIS C VIRUS

V.M. Dudnyk

The article presents the modern understanding about spreading, patogenesis of viral hepatitis and disorders of lipid metabolism in children with hepatitis C virus.

Key words: children, lipid metabolism, hepatitis C virus

Проблема хронічного гепатиту С (ХГС) сьогодні є однією з найактуальніших у медицині в цілому, в тому числі і в сучасній педіатрії. Вірусні гепатити, що передаються парентеральним шляхом, – одна з найважливіших проблем в Україні, в зв'язку з великим поширенням, високим рівнем захворюваності та хронізації, важкістю ускладнень, що призводять до

інвалідності та летальності. За сучасними даними в світі налічується від 500 млн. до 1 млрд. осіб інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС, HCV) [1]. Темпи зараження населення планети з кожним роком підвищуються [2], і ВООЗ прогнозує, що в 2015 році число інфікованих ВГС зросте у 4 рази.

Поширеність ХГС серед дітей США відносно невелика – 0,2-0,4 %,

серед дітей Росії – 0,3-0,7 %. За офіційними даними, в Україні на ХГС хворіє близько 1 % дітей, а по іншим версіям ВГС вразив 3-5 % дитячого населення [3].

За майже 18-річний період вивчення HCV стало відомо, що ризик хронізації після HCV-інфікування в дитячому віці складає 60-80 % [4]. Тривала персистенція вірусу при ХГС може бути основою прогресуючого ураження печінки й призводить до формування цирозу печінки (ЦП) [5, 6] із високим ризиком розвитку гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [7, 8, 9]. За даними Американського Центру контролю та профілактики захворювань у 20-50 % дорослих хворих на ХГС розвивається ЦП, а у 20-30 % з них захворювання переходить у ГЦК; у дітей ймовірність циротичної трансформації складає біля 1-2 %.

Розрізняють зони з низькою ендемією, в якій інфікованість населення складає менше 2 % (Англія, Канада, Австралія, країни Західної Європи) [10, 11]; до зони з середньою ендемією відносять країни з інфікованістю населення HCV в межах 2-5 % (Бразилія, Індія, Китай, країни Середземномор'я). В Африці, Азії, Східній Європі та на Близькому Сході до 5-10 % населення уражені ВГС. Єгипет та Лівію відносять до зон високої ендемії, в яких рівень інфікованості населення складає 30-40 %. Епідеміологічна ситуація в Україні також дуже складна тому, що Україна

належить до регіонів з високим рівнем інфікованості ВГС.

Причиною ХГС є HCV, що був вперше виявлений у 1989 році групою американських вчених під керівництвом М. Houghton. ВГС відноситься до родини Flaviviridae, роду Heparivirus. Генوم вірусу кодує один великий поліпептид, що підлягає в процесі дозрівання процесингу, в якому приймають участь дві протеази: вірусного та клітинного походження. На даний момент виділяють більше 30 генотипів вірусу [12, 13], однак, беручи до уваги різницю нуклеотидних послідовностей у геномі вірусу, виділяють 12 основних генотипів [13, 14]. Для практичних лікарів достатньо ідентифікувати 6 генотипів вірусу, що позначають арабськими цифрами від 1 до 6 за Р. Simmonds або римськими цифрами від I до VI за Н. Okamoto. Географічне розташування генотипів HCV різноманітне. Сьогодні в світі часто зустрічаються 1-й, 2-й, 3-й генотипи вірусу, а поширеність субтипів цих генотипів варіює.

Джерелом HCV-інфекції є людина, хвора на гострий чи хронічний гепатит С. Механізм передачі ВГС виключно парентеральним шляхом – 55 %, тому контакт з кров'ю та її похідними є небезпечним. Можливість інфікування HCV при переливанні крові обумовлена віремією до появи в організмі антитіл. Так звані «вікна» тривають до 12 тижнів після інфікування [2]. Аналіз шляхів передачі

ВГС у дітей дозволив встановити, що групу підвищеного ризику складають діти з хірургічною патологією. До цієї групи також відносяться пацієнти з медичними та немедичними парентеральними втручаннями (діти, хворі на гемофілію, гемобластози, злоякісні пухлини), пацієнти, котрі отримали гемодіаліз чи стоматологічні послуги [3,14]. Не дивлячись на постійні профілактичні заходи, такі як одноразовий інструментарій, виключення серопозитивних донорів, HCV-інфекція продовжує реєструватися у пацієнтів дитячих соматичних відділень, особливо при наявності ендоскопічних маніпуляцій. Існує інформація, що значна кількість посттрансфузійного гепатиту С пов'язана з переливанням не цільної крові, а її препаратів (плазми, еритроцитів та ін.), особливо високий ризик складають гемоконцентрати, що виготовлені із крові великої кількості донорів [15]. В останній час питома частка хворих на посттрансфузійний гепатит С зменшилась – із 42-46 % до 2-4 %, завдяки покращенню методів лабораторної діагностики. У містах різко зросла кількість хворих дітей, які були інфіковані ВГС внаслідок внутрішньовенного введення наркотичних препаратів. Така ситуація пов'язана з хвилею наркоманії у підлітків, а також модою на пірсинг та татуаж, що проводяться в неналежних санітарних умовах [16].

Передача вірусу від матері до ди-

тини є одним із можливих шляхів природної циркуляції ВГС. Ризик зараження дитини досягає 10%, якщо в матері є прояви гепатиту в I-II триместрах вагітності.

Дисбаланс у роботі гепатобіліарної системи при гепатиті С завжди супроводжується широким спектром обмінних порушень, у тому числі ліпідного обміну, що може призводити до ускладнення прогнозу захворювання [17,18]. До ліпідів відносять велику кількість сполучень, загальні якості яких складають: низьку розчинність у воді та добру розчинність в аполярних розчинниках, рідких вуглеводнях, хлороформі. Найбільш прийнятною класифікацією ліпідів вважається розподіл на 4 групи: жирні кислоти та їх похідні, гліцеролвмісні ліпіди, ліпіди, що не містять гліцерил, сполучення змішаної природи, що містять ліпідний компонент. Ліпіди, а саме: холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), фосфоліпіди нерозчинні в крові. ХС є ліпідом, що входить до складу клітинних мембран, вважається попередником жовчних кислот та стероїдних гормонів. Ліпопротеїди (ЛП) – це комплекси ліпідів та білків, завдяки яким ліпіди транспортуються током крові. ЛП розрізняють по складу ліпідного ядра, співвідношенню протеїнів та ліпідів оболонки і класифікують за хімічною щільністю і електрофоретичною рухливістю [18]. До ЛП відносяться хіломікрони, що утворюються в слизовій оболонці ки-

щечника із харчового жиру і містять переважно ТГ. Ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ) синтезуються в печінці, містять 10-15 % загального холестерину і збагачені ТГ, деякі ЛПДНЩ є атерогенними [19]. Ліпопротеїди проміжної щільності (ЛППЩ) є проміжною фазою метаболізму ЛПДНЩ і також вважаються атерогенними. Ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) містять 60-70 % ХС сироватки крові і є основними "перевізниками" ХС до периферичних тканин. Ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) містять 20-30% ХС, вони є важливим фактором зворотного транспорту ХС із тканин в печінку, де проходить його катаболізм. Властивості ЛП залежать від специфічних білків – аполіпопротеїнів (апо), які є основними структурними компонентами вказаних часток. Розрізняють кілька типів таких протеїнів: апо А, В, Е та С, які в свою чергу також неоднорідні. Виділяють, наприклад апо АІ та апо АІІ. Високий рівень апо АІ свідчить про ненасиченість частинки холестерином та здатністю до підвищеного вивільнення його із клітини та транспортування в печінку. Специфічним компонентом ліпідного спектру крові є ліпопротеїн (а)-білковий комплекс, який містить ЛПНЩ та велику молекулу глікопротеїну, що називається апо(а) чи плазміногеноподібним білком. Дослідники відмічають прямий зв'язок між рівнем ліпопротеїну (а)-білкового

комплексу та розвитком атеросклеротичних змін [12, 18].

Близько половини дорослих хворих на гепатит С мають підвищений рівень ХС у сироватці крові, в той час, коли у більшості пацієнтів вміст ТГ залишається практично в нормі [25]. Однак, не дивлячись на відсутність сумарної тригліцеридимії, при розшифровці ліпідного спектру у 49% пацієнтів виявляється зниження рівня ХС ЛПВЩ. У половини інфікованих ВГС виявлено підвищення рівню ХС ЛПНЩ, а в ще більшій кількості – збільшення індексу атерогенності. Високі рівні ЛПНЩ та індексу атерогенності розглядаються як основний показник порушення синтезу ТГ.

Одним із аргументів, що перебування HCV в організмі супроводжується порушенням метаболізму ліпідів, є клітинний рецептор ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), що сприяє ендоцитозу ВГС [20]. Існує також думка, що ЛПНЩ має інгібуючий вплив на зв'язування HCV з клітинними рецепторами, тобто є конкуренція між вірусом і ЛПНЩ за зв'язок з рецептором [17]. ЛПНЩ зв'язуються зі своїми рецепторами на клітинних мембранах, після чого виконується їх внутріклітинна інтерналізація з руйнуванням у лізосомах і послідуєчим виділенням вільного холестерину (ХС) [21]. Оскільки існує конкурентний зв'язок між ВГС та ЛПНЩ за клітинні рецептори, то можна припустити, що підвищення

рівнів ЛПНЩ є захисним механізмом організму, направленим на елімінацію HCV. Вже через 1-5 років після інфікування ВГС виникають порушення ліпідного обміну [22].

При пошкодженнях печінки різного генезу, коли спостерігаються морфологічні порушення, в сироватці крові завжди фіксуються зміни ліпідного спектру. До найчастіших змін відносять збільшення рівня загальних ліпідів понад 9,5 г/л [23]. У сироватці крові в 74-88 % хворих на хронічні вірусні гепатити фіксується зменшення вмісту ХС, що веде до зменшення рівнів ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ. Існують окремі повідомлення, що в організмі є клітинний рецептор ЛПНЩ, який сприяє ендцитозу ВГС, що в свою чергу впливає на синтез ліпідів [23, 25]. Існують дані про конкуренцію між вірусом HCV і ЛПНЩ за зв'язок з рецептором [17, 18]. ЛПНЩ зв'язуються з рецепторами на клітинних мембранах, попадають в клітину, розщеплюються в лізосомах, внаслідок чого утворюється вільний ХС [21]. Вважається, що підвищення вмісту ЛПНЩ є захисним механізмом, що призводить до елімінації вірусу з організму.

Порушення функціонального стану печінки у дітей може сприяти розвитку дисліпопротеїдемії і, навпаки, дисліпопротеїдемія, що виникає внаслідок впливу різних екзогенних і ендогенних чинників, може призводити до формування стеатогепатозу

та стеатогепатиту. Ознаки стеатозу печінки виявляються у 30-70 % хворих на ХГС – частіше ніж при інших хронічних захворюваннях печінки [22].

Механізм жирового гепатозу: спочатку накопичення жиру в гепатоциті не впливає на його функцію, а при подальшому накопиченні вражаються мітохондрії і лізосоми гепатоцитів. Це призводить до порушення перетворення ВЖК, що веде до холестази і збільшення синтезу ліпідів [20]. Подальші морфофункціональні зміни призводять до хронічного гепатиту (стеатогепатиту), фіброзу і цирозу печінки.

Морфологічний термін «жирова інфільтрація печінки» включає процес накопичення краплин жиру в цитоплазмі та ендоплазматичному ретикуліуму гепатоциту, він містить стеатоз та жирову дегенерацію печінки. Жирові включення на ранніх етапах знаходяться у вигляді дрібних краплин жиру (дрібнокраплинний стеатоз). Накопичення жиру в гепатоциті відбувається, якщо утворення ТГ превалює над синтезом ЛП та секрецією останніх із гепатоциту у вигляді ЛПДНЩ [22]. Дрібні краплини жиру поступово збільшуються в розмірі (середньокраплинний стеатоз), зливаються та заповнюють всю цитоплазму, що порушує цитоплазматичну структуру та зміщує ядро на периферію клітини (великокраплинний стеатоз). Під час розриву мембран

гепатоцитів відбувається злиття жирових краплин з утворенням жирових кіст. Жирова дегенерація печінки характеризується наявністю в цитоплазмі крапель жиру, що не зливаються та оточені тонкою мембраною (пінисті гепатоцити). Цей патологічний процес зустрічається не часто, але є прогностично несприятливим.

Порушення структури та функції печінки виникає при вірусних та токсичних гепатитах [23], ознаки стеатозу печінки (СП) виявляються у 30-70 % хворих на ХГС. В той же час, причини, котрі призводять до розвитку стеатозу, викликають запалення та некроз печінкової тканини.

HCV-інфекція асоціюється з двома типами СП: переважно вірус-індукований, притаманний 3-му генотипу ВГС, та переважно метаболічний при інших генотипах вірусу. Вірус-індукований СП м'який (жирова інфільтрація гепатоцитів менше 30%) знаходять у 22-58% хворих; помірний (жирова інфільтрація гепатоцитів – 30-60%) фіксують у 5-25%; виражений СП (жирова інфільтрація гепатоцитів понад 60%) – менше ніж у 10% пацієнтів [25]. Механізм трансформації жирового гепатозу в стеатогепатит включає ряд патогенетичних ланок. При накопиченні жиру печінкова клітина стає чутливішою до токсичних продуктів. Вони в реакціях окислення ведуть до індукції надлишкової продукції та накопичення в гепатоциті вільних радика-

лів та інших токсичних метаболітів, що призводить до некрозу клітини та розвитку запальної клітинної інфільтрації, як в портальних трактах, так і в дольках, що, в свою чергу, веде до розвитку сполучної тканини із перисинусоїдальним фіброзом, а при тривалому персистуванні процесу – цирозу печінки [26].

У діагностиці СП та стеатогепатиту важливу роль має виявлення факторів ризику (ожиріння, цукровий діабет, віруси гепатиту тощо). Прояви хвороби відсутні чи помірно виражені та включають слабкість, втрату апетиту, важкість та дискомфорт у правому підбер'ї, гепатомегалію, що варіює від важкості СП та визначає його перебіг. Біохімічні аналізи при жировому гепатозі в межах норми або незначно змінені: збільшення ГГТ, рідше АСТ та АЛТ. При прогресуванні процесу з розвитком стеатогепатиту чи цирозу печінки реєструється збільшення рівня амінотрансфераз, лужної фосфатази, холестерину та порушення ліпідного обміну. Ультрасонографія виявляє збільшену печінку з підвищеною ехогеністю – «велика біла печінка». Перебіг СП та стеатогепатиту в більшості випадків сприятливий, особливо при ліквідації етіологічного чинника. До прогностично несприятливих факторів відносять суттєві порушення функціональних проб печінки, наявність некрозу гепатоцитів та порушення регенераторних процесів, виражені імунологічні порушення,

наявність ознак холестазу, синдрому портальної гіпертензії. Ускладнення жирової дистрофії печінки включає розвиток стеатогепатиту з прогресуванням у цироз печінки, формування внутрішнього холестазу з наявністю або відсутністю жовтяниці, розвиток портальної гіпертензії, часто з транзиторним асцитом та портокавальним анастомозом, звуження внутрішньопечінкових вен з формуванням синдрому Бада-Кіарі (набряки, асцит, ознаки печінково-клітинної недостатності) [26]. Існують докази того, що СП є одним із факторів розвитку ГЦК при ХГС, окрім того, наявність СП зменшує ефективність противірусної терапії.

Рандомізовані дослідження показали, що у хворих з 1 та 2 генотипом ВГС і СП-«метаболічним» після лікування комбінованою терапією (рібавірін та інтерферон) частота стійкої вірусологічної відповіді у 2-3 рази менша, ніж у хворих без СП. При цьому у хворих з 3-м генотипом ВГС наявність СП не впливала на ефективність лікування, елімінація вірусу призводила до зниження вираженості СП та нормалізації рівня ХС у крові [6, 22].

Вважається, що жирова дистрофія призводить до збільшення чутливості до вільних радикалів та проти-запальних цитокінів, і саме перекисне окислення ліпідів при СП сприяє розвитку фіброзу печінки [16]. Існують окремі повідомлення, що основою причиною загибелі клітин печінки у хворих на ХГС є апоптоз, який відбувається внаслідок накопичення жиру в гепатоциті, а ступінь СП корелює із показниками апоптозу клітин печінки [17].

Таким чином, увага до пошуку взаємозв'язку між HCV-інфекцією та стеатозом зумовлена передусім наявністю спостережень, що свідчать про негативний вплив першого на прогноз основного захворювання, підвищення ризику розвитку фіброзу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, зниження чутливості до противірусної терапії. Незважаючи на встановлений зв'язок між наявністю стеатозу та фіброзом печінки, патогенетичні механізми, що зв'язують жирову дистрофію з накопиченням фібрину остаточно не розшифровані та потребують подальшого дослідження.

Література

1. Корчинський М.С. Можливе клінічне значення виявлення субтипів HCV//Сучасні інфекції.- 2002.-№2.-С.22-25.
2. Голубовская О. А. Доступность и гарантированность лечения вирусного гепатита С / О. А. Голубовская // Сучасні інфекції.- 2007.- №4.- С.15-18.
3. Незгода І. І. Вірусні гепатити у дітей – актуальна проблема сучасної медицини (огляд літератури) / І. І. Незгода, Н. А. Рикало // Современная педиатрия. - 2008. - № 2(19). - С. 171-173.
4. Ильина Е. Н. Изменчивость генома HCV при лабораторном мониторинге больных острым вирусным гепатитом / Е.Н. Ильина, В.М. Говорун, Е.А. Климова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.. - 2002. – Т. 12, №2. - С.30-37.

5. Андрейчин М.А. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита ВиС: патоморфологические механизмы и морфофункциональное состояние плаценты / М. А. Андрейчин, Ю. А. Рандюк // Международный медицинский журнал. - 2005. - №1. - С.103-106.
6. Рекомендации по лечению гепатита С (согласительная конференция по лечению гепатита С, Париж, Франция, 27-29 февраля 2002 г.) // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2003. - №2. - С.2-9.
7. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death / F. Degos, C. Christidis, N. Ganne-Carrrie et al. // Gut. - 2000. - Vol. 47(1). - P. 131-136;
8. Seeff L.B. Natural history of hepatitis C // Hepatology. - 2005. - Vol. 2. - P.88-96;
9. Seeff L.B., Hoofnagle J.H. Appendix: The National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C // Clin. Liver Dis. - 2003. - Vol. 7. - P. 261-287;
10. Bean P., Olive M. Molecular principles underlying hepatitis C virus diagnosis // Am. Clin. Lab. - 2001. - Vol. 20(5). - P.19 - 21;
11. Частота сочетанных поражений и исходы при хроническом вирусном гепатите с, по данным пункционной биопсии печени / А.Д. Зубов, И.В. Василенко, О.В. Сенченко, В.В. Кобзева // Український терап. журнал. - 2005. - №1. - С.47-50.
12. Simmonds P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans // J. Gen. Virol. - 2001. - Vol. 82, Pt. 4. - P. 693-712;
13. Zein N.N. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes // Clin. Microbiol. Rev. - 2000. - Vol. 13, № 2. - P.223-235.
14. Wasley A, Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends // Semin. Liver Dis. - 2000. - Vol. 20(1). - P.1-16;
15. Гаврилова Н.И. Клинико-морфологические критерии хронических вирусных гепатитов В+С(моно и микст) у детей. Опыт применения препаратов интерферона-альфа-2б / Н. И. Гаврилова // Новости медицины и фармации.-2007.-№3(207).-С.14-15.
16. Ершова О.Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильян, С.Н. Кузин // Эпидемиология и инфекционные болезни.- 2005.-№1.-С.39-41.
17. Лутай М. І. Дисліпідемії: клінічне значення та класифікації / М. І. Лутай // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.
18. Вайс В. В. Вивчення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз / В. В. Вайс // Інфекційні хвороби. - 2006. - № 4. - С. 60-61.
19. Біопсія печінки: межа біопсії, правила дослідження матеріалу, удосконалення пункційної біопсії / В.В. Біктіміров, Л.В. Мороз, А.О. Гаврилук [та ін.] // Сучасні інфекції. - 2007. - № 1. - С. 64-69.
20. Пеньков Д. Б. Современные представления о HCV-инфекции / Д. Б. Пеньков, О. И. Чирюкина // Инфекционные болезни.- 2005.-№1.-С.99-102.
21. Дьяченко П. А. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики і терапії / П. А. Дьяченко, А. Д. Вовк, А. Г. Дьяченко // Сучасні інфекції.- 2005.-№1.-С.62-71.
22. Ильина Е. Н. Изменчивость генома HCV при лабораторном мониторинге больных острым вирусным гепатитом / Е.Н. Ильина, В.М. Говорун, Е.А. Климова и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.. - 2002. - Т. 12, №2. - С.30-37.
23. Павлов Ч. С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени / Ч.С. Павлов, Ю.О. Шульпякова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Рос. жур. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2005. - №2. - С.13-20.
24. Шипулин В.П. Особенности дислипидемии у больных хроническим вирусным и алкогольным гепатитами / В. П. Шипулин // Лабораторная диагностика.-2007.-№3.- С.17-20.
25. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data / G. Leandro, A. Mangia, J. Hui [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - № 130. - P. 1636-1642;
26. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels / M. L. Shiffman, M. Diago, A. Tran [et al.] // Clinic Gastronterologic, hepatologic. - 2006. - № 4. - P. 645-652;