

Элэгний архаг С вирусийн эмчилгээ өвчтөний цусан дахь өөх тосны түвшинд нөлөөлөх нь

Батболд Б.¹, Ганцэцэг Г.², Тулгаа Л.¹, Ганчимэг Д.¹, Содномцогт Л.¹, Чиа-Еэн Д.³

¹Т.Шагдарсүрэнгийн нэрэмжит Анагаах ухааны хүрээлэн, Монгол

²Монголын өрхийн мэргэжилтнүүдийн холбоо

³Каошунь Анагаахын их сургууль, Тайвань

E-mail: batbold.ims@mnumns.edu.mn

Abstract

Change of serum lipid profiles during antiviral therapy in chronic hepatitis C

Batbold B.¹, Gantsetseg G.², Tulгаа L.¹, Ganchimeg D.¹, Sodnomtsogt L.¹, Chia-Yen D.³

¹Institute of Medical Sciences named after Shagdarsuren T., Mongolia

²Mongolian Association of Family Medicine Specialists

³Kaohsiung Medical University, Taiwan

E-mail: batbold.ims@mnumns.edu.mn

Background

Low triglycerides and cholesterol was associated with hepatitis C virus (HCV) infection. Chronic HCV infection is the main cause of liver injury and it may influence to serum lipid levels. We aimed to evaluate the effect of antiviral treatment on the change of lipid profiles during interferon-based anti-HCV treatment.

Material and Methods

Totally 863 patients who completed the interferon-based antiviral therapy in Kaohsiung Medical University Hospital were included in this present study. The lipid profile measured and assessed in the baseline of the treatment and after 6 months of completion of the treatment.

Results

The most of the patients (81.2%) were achieved sustained virological response (SVR) by antiviral therapy. There was no significant difference between baseline triglycerides (TG) levels in the SVR group and non SVR groups. The TG levels at 6 months after completion of the treatment was significantly elevated in SVR group (102.9±57.0 mg/dL, p=0.0001) but did not elevated in non SVR group (94.5±45.6 mg/dL, p=0.690) compared with baseline TG levels. After adjusting patients by four indexes for fibrosis (FIB4) in cut-off point 3.25, serum TG levels significantly increased in low FIB4 group (103.2±57.9 mg/dL, p=0.0001) but not in high FIB4 group (98.1±49.6 mg/dL, p=0.095) after 6 months end of the treatment. Serum TG level was increased greater in patients who had low FIB4 score and patients who achieved SVR (baseline 89.1±34.8 mg/dL; 6 months after treatment 104.3±59.3 mg/dL, paired T test p=0.0001).

Conclusion

The eradication of HCV is the main cause of the increase of lipids after Pegylated Interferon and Ribavirin treatment. However advanced fibrosis also has an effect in increase of TG after the treatment.

Key words: HCV, CHC, Peg-Interferon, Lipid profiles, liver fibrosis

Pp. 14-22, Tables 2, Figures 2, References 31

Оршил

Элэг нь өөх тосны солилцоонд чухал үүрэгтэй бөгөөд вирусийн шалтгаант архаг үрэвслийн явцад цусан дахь липидүүдийн хэмжээ буурдаг болохыг гадаадын судлаачид эмнэлзүйн судалгаагаар тогтоожээ [1]. Дэлхий дахинд ойролцоогоор 177.5 сая хүн С вирусийн архаг халдвартай амьдарч байгаа ба энэ

нь дэлхийн нийт хүн амын 2.5% болох юм. Элэгний С вирусийн халдвар нь дэлхий дахины эрүүл мэндийн байгууллагуудын тулгамдсан асуудлуудын нэг болж байна [2]. Манай улс болон зүүн өмнөд Азийн орнуудад уг халдварын тархалт нэлээдгүй өндөрт ордог [3, 4]. Орчин үед элэгний С вирусийн халдвар нь өвчтөний цусан дахь липидийн хэмжээ бага байхтай

хамааралтайг судлаад байгаа ба цаашлаад өөх тосны солилцооны алдагдал, элэгний өөхжилт болон хүнд зэргийн элэгний фиброзод хүргэж болно [1, 5]. Нөгөөтэйгүүр элэгний С вирус өөрийн амьдралын мөчлөг болон бүтэцдээ липидүүдийг ашигладаг ажээ [6]. Эзэн биеийн липид буурах нэг гол шалтгаан нь С вирус өөрөө липопротеинийг ашиглаж эсэд нэвтэрдэг явдал юм [7]. Мөн түүнчлэн элэгний С вирусийн халдварын үед цусны липидүүдийн хэмжээнд өөрчлөлт ордог бөгөөд ялангуяа бага нягтралтай липопротеины хэмжээ буурдгийг судлан тогтоожээ [8]. Харин цусны триглицерид болон холестерин өөрчлөлтийг судалсан эмнэлзүйн судалгаа ховор байдаг хэдий ч триглицерид хуримтлагдах нь элэгний өөхжилтөд хүргэж энэ нь цаашлаад фиброз үүсгэдэг байж болзошгүй [9]. Цусны липидүүдийн хэмжээг элэгний фиброзын үе шаттай холбосон судалгаа мөн ховор байдаг [10]. Сүүлийн үед манай оронд мөн түүнчлэн барууны орнуудад элэгний С вирусийг протеаз дарангуйлагч эм ба вирусийн эсрэг шууд үйлдэлтэй эмүүдээр (Direct acting antivirals) эмчилж байгаа хэдий ч дэлхийн олон оронд Пег-интерферон альфа ба рибавирин стандарт эмчилгээ хэвээр байгаа. Тайвань улсад хийсэн хэд хэдэн судалгаанд Пег-интерферон альфа ба рибавирин эмчилгээний үр дүн зарим барууны орнуудтай харьцуулбал өндөр байгааг судалсан [11, 12]. Элэгний С вирусийн эмчилсний дараа цусны липидүүд хэрхэн өөрчлөгдөх нь ихээхэн сонирхол татаж, энэ тухай бага судлагдсан байгаа бөгөөд бид вирусийн эсрэг эм өөх тосны солилцоонд хэрхэн нөлөөлдгийг мөн архаг С вирусийн халдвартай өвчтөнүүдэд цусны липидүүдийн өөрчлөлтөд нөлөөлж буй хүчин зүйлсүүдийг судлах зорилго тавьсан.

Материал, арга зүй

Өвчтөн сонгох

Уг судалгаанд Каошуны Анагаахын Их Сургуулийн Нэгдсэн Эмнэлгийн Элэг Цөсний тасагт 2004-2017 оны хооронд элэгний С вирус устгах пег-интерферон ба рибавирин эмчилгээ хийлгэж дуусгасан 863 өвчтөнийг хамрууллаа. Судалгаанд өвчтөнүүдийг сонгохдоо дараах шалгууруудыг авч үзсэн. Үүнд: а. Насанд хүрсэн байх, б. Өвчтөний цусанд С вирусийн PHX тодорхойлсон байх, в. Урд өмнө нь С вирусийн эмчилгээ хийлгээгүй байх. Судалгаанаас дараах шалгууруудаар хассан. Үүнд: а. Элэгний В болон дельта вирусийн хавсарсан халдвартай, б. Дархлалын олдмол хомсдолын хам шинж өвчтэй, в. Эмчилгээг дуусгалгүй замаас нь орхисон, г. Асуумжид цусны липид бууруулах эм хэрэглэж байсан болон одоо хэрэглэж байгаа гэсэн өгүүлэмжтэй, д. Цусны триглицеридын хэмжээ хэтэрхий өндөр өвчтөнүүд (хэвийн хэмжээний дээд түвшингээс 2 дахин их), е. Өмнө нь болон одоо алкоголийн зүйл тогтмол

хэрэглэдэг өвчтөнүүд (этанолын хэрэглээ эрэгтэйд өдөрт 20г-аас дээш, эмэгтэйд өдөрт 10г-аас дээш), ё. Ээнэгшилээ алдсан элэгний циррозтой эсвэл элэгний эсийн гаралтай хавдартай өвчтөнүүд, ж. Бусад эрхтэн тогтолцооны хүнд эмгэгтэй өвчтөнүүд.

Эмчилгээний зарчим

Судалгаанд хамрагдсан өвчтөнүүд бүгд пег-интерферон альфа 2a (Pegasys, Hoffmann-La Roche, Basel, Switzerland) 180 μ g/долоо хоног эсвэл пег-интерферон альфа 2b (PEG-Intron, Schering-Plough Inc., Kenilworth, NJ, USA) 1.5 μ g/кг/долоо хоног уусан дээр нь нэмэгдээд биеийн жинд харьцуулсан рибавирин (75-аас доош кг жинтэй өвчтөнүүдэд өдөрт 1000мг-аар 75-аас дээш кг жинтэй өвчтөнүүдэд өдөрт 1200 мг) уулгасан. Мөн түүнчлэн бүх өвчтөнүүд 24-48 долоо хоногийн турш элэгний С вирусийн генотип, цусан дах С вирусийн PHX-ийн түвшин болон вирусийн хариу урвал зэргээс хамаарсан олон улсад хэрэглэж буй зөвлөмжийн дагуу эмчилгээ хийлгэсэн.

Лабораторийн тестүүд

С вирусийн PHX-ийг полимеразын гинжин урвалын бүрэн автомат, стандарт аутоанализатор (COBAS AMPLICOR Hepatitis C virus test, version 2.0; Roche, Branchburg, NJ, USA (Detection limit – 50IU/mL)) ашиглан тодорхойлсон. Бүх өвчтөнүүдэд цусан дах триглицерид, холестерол, их болон бага нягтралтай липопротеинийг эмчилгээ эхлэхийн өмнө, эмчилгээ дуусах үед мөн эмчилгээ дууссанаас 6 сарын дараа тус тус тодорхойлж судалгаандаа ашигласан. Дээрх липидүүдийг олон сувагт аутоанализатор (Hitachi, Inc, Tokyo, Japan) ашиглан тодорхойлсон бөгөөд липидүүдийг мг/дл-ээр хэмжсэн.

Эмчилгээ дууссанаас 6 сарын дараа өвчтөний цусанд С вирусийн PHX тодорхойлогдохгүй бол өвчтөнийг бүрэн эдгэрсэнд тооцсон. Элэгний фиброзын зэргийг биопсийн шинжилгээгээр тодорхойлж МЕТАВИР оноогоор дүгнэсэн ба фиброзын зэргийг таамаглах FIB4 индексийг дараах томъёогоор олсон.

$$FIB4 = [\text{өвчтөний нас (жилээр)} \times \text{АсАТ (U/l)}] / [\text{тромбоцит (109/l)} \times \sqrt{\text{АлАТ (U/l)}}]$$

Судалгаанд оролцсон бүх өвчтөнүүд таниулсан зөвшөөрлийн хуудастай танилцан, гарын үсэн зурсан бөгөөд Каошуны Их Сургуулийн ёс зүйн хорооноос судалгаа явуулах зөвшөөрөл авсан.

Статистикийн арга зүй

Үргэлжилсэн тоон утгуудын (Continuous variable) стандарт хазайлт (Standard deviation) болон дундаж утгуудыг (Mean) тооцоолсон. Мөн үргэлжилсэн тоон утгуудыг харьцуулахдаа Студентийн Т тестийг (Student t-test), категорт хувьсуурыг (category variable) Хи квадратын тест (Chi square test)

эсвэл шаардлагатай тохиолдолд Фишерийн тест (Fisher test) ашиглаж харьцуулсан. Эмчилгээний өмнөх болон дараах липидүүдийн хэмжээг унивариант аргаар (Univariate analysis) шинжилсэн ба липидүүдийн түвшин болон FIB4 индексийн хамаарлыг мультивариант (multiple logistic regression analysis) аргаар тооцоолсон. Р утгыг 0.05-аас бага тохиолдолд статистикийн үнэн магадтай гэж үзсэн бөгөөд бүх статистик тооцооллуудыг IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp программ ашиглаж боловсруулсан.

Үр дүн

С вирус бүрэн устахад нөлөөлөх хүчин зүйлүүд

Судалгаанд хамрагдагсдын дундаж нас 53.9±11.0 байсан ба нийт өвчтөнүүдийн 701 буюу 81.2% нь эмчилгээний дараа элэгний С вирусээс бүрэн утсан байсан. Эдгээр өвчтөнүүдийг эмчилгээнд үр дүнгүй байсан өвчтөнүүдтэй харьцуулбал С вирус нь

утсан өвчтөнүүдийн дотор 16 генотиптэй өвчтөнүүд харьцангуй бага (36.5%), цусанд С вирусийн РНХ цөөн (1162.5±2152.2 KIU/mL), биеийн жингийн индекс багассан (24.6±3.6 кг/м²), ялтаст эсийн тоо их (173.1±61.3 109/л) мөн FIB4 оноо бага (2.9±2.1) байлаа. Харин цусан дах липидүүдийн хэмжээ 2 бүлэгт ойролцоо байв (Хүснэгт 1). Бид мультивариант ложистик регрессийн аргаар боловсруулалт хийж үзэхэд элэгний С вирусийн 16 генотип (Odds Ratio [OR] – 0.301, 95% Confidence Interval [CI 95%] – 0.207-0.436, p=0.0001) сөрөг хамааралтай, С вирусийн РНХ түвшин (OR – 1.000, CI 95% - 1.000-1.000, p=0.0001), биеийн жингийн индекс (OR – 0.920, CI 95% - 0.877-0.965, p=0.001) болон FIB4 оноо (OR – 0.837, CI 95% - 0.776-0.903, p=0.0001) тус тус статистикийн үнэн магадлалтайгаар пег-интерферон суурьтай эмчилгээнд үр дүн үзүүлэхэд хамааралтай болох нь харагдсан.

Table 1. The comparison of basic characteristics and lipid profiles in SVR or non SVR group

Characteristics	Total	SVR	Non SVR	P value
Number of patients (%)	863	701(81.2%)	162(18.8%)	
Age (mean, SD)	53.9±11.0	53.3±10.9	56.5±11.2	0.001
Sex				
male	442(51.2%)	369(52.6%)	73(45.1%)	0.082*
female	421(48.8%)	332(47.4%)	89(54.9%)	
HCV genotype (1b/others, %)	358(41.5%)/505(58.5%)	256(36.5%)/445(63.5%)	102(63%)/60(37%)	0.0001*
HCV RNA (KIU/mL, SD)	1296.9±2242.2	1162.5±2152.2	1873.8±2520.1	0.001
BMI	24.8±3.7	24.6±3.6	25.8±3.5	0.0001
Diabetes				
Yes	137(16%)	104(15%)	33(20.5%)	0.084*
No	719(84%)	591(85%)	128(79.5%)	
Interleukin 28 beta				
TT	536(62.1%)	445(63.5%)	91(56.2%)	0.084*
Other	327(37.9%)	256(36.5%)	71(43.8%)	
FIB4 (mean, SD)	3.1±2.4	2.9±2.1	3.8±3.4	0.001
GOT (U/l)	94.0±58.1	94.7±59.9	91.0±49.6	0.458
GPT (U/l)	137.5±92.7	140.1±93.9	126.4±86.8	0.092
GGT (U/l)	60.6±58.6	60.8±60.6	59.9±49.4	0.872
PLT (109/l)	169.8±62.4	173.1±61.3	155.9±65.3	0.002
AFP (ng/ml)	17.4±119.0	18.1±131.8	14.4±17.3	0.743
Triglycerides (mg/dl)	91.1±34.9	90.5±34.3	93.5±37.3	0.336
Cholesterol (mg/dl)	166.8±31.1	166.0±30.3	170.2±34.0	0.127
HDLC (mg/dl)	45.7±14.4	45.4±14.2	46.7±15.1	0.305
LDLC (mg/dl)	97.9±27.9	97.7±27.4	98.6±29.6	0.731

*P value of Chi squared test, SVR – sustained virological response, BMI – body mass index, GOT – glutamic-oxaloacetic transaminase, GPT – glutamic-pyruvic transaminase, GGT – gamma-glutamyl transferase, PLT – platelet, AFP – alpha-fetoprotein, HDLC – high density lipoprotein, LDLC – low density lipoprotein, SD – standard deviation

С вирусийн эсрэг эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн болон үр дүн үзүүлээгүй өвчтөнүүдийн цусны липидүүдийн хөдлөл зүй

С вирусийн эсрэг эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн болон үр дүн үзүүлээгүй 2 бүлэг өвчтөнүүдийн эмчилгээний өмнөх болон дараах липидүүдийн хэмжээний өөрчлөлтийг Зураг 1-т үзүүлэв. Эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн өвчтөнүүдэд эмчилгээний дараа триглицерид, холестерин, их болон бага нягтралтай липопротеинуудын хэмжээ статистикийн үнэн магадлалтайгаар нэмэгдэж байсан. Түүнчлэн дээрх 2 бүлгийн эмчилгээний өмнөх липидүүдийн хэмжээ ойролцоо байсан ба эмчилгээ дууссанаас 6 сарын дараа эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн бүлэгт

липидүүдийн хэмжээ нь нөгөө бүлгээс илүүтэйгээр нэмэгджээ. Эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн бүлэгт триглицерид дунджаар 12.3 ± 51.6 мг/дл ихэссэн байхад үр дүн үзүүлээгүй бүлэгт 1.2 ± 43.0 мг/дл-ээр нэмэгдэж, уг хоёр дунджийг хооронд нь харьцуулбал статистикийн магадтайгаар ялгаатай байлаа. Үүнтэй нэгэн адилаар холестерол ($p=0.0001$), их нягтралтай липопротеин ($p=0.0001$) болон бага нягтралтай липопротеины ($p=0.0001$) дундажууд эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн бүлэгт нөгөө бүлэгтэй харьцуулахад нэмэгдсэн байгааг олж тогтоолоо. Харин эмчилгээнд үр дүнгүй бүлэгт статистик магадтай нэмэгдээгүй байсан ба холестерол болон бага нягтралтай липопротеины хувьд буурсан байв (Зураг1 а, b, c, d).

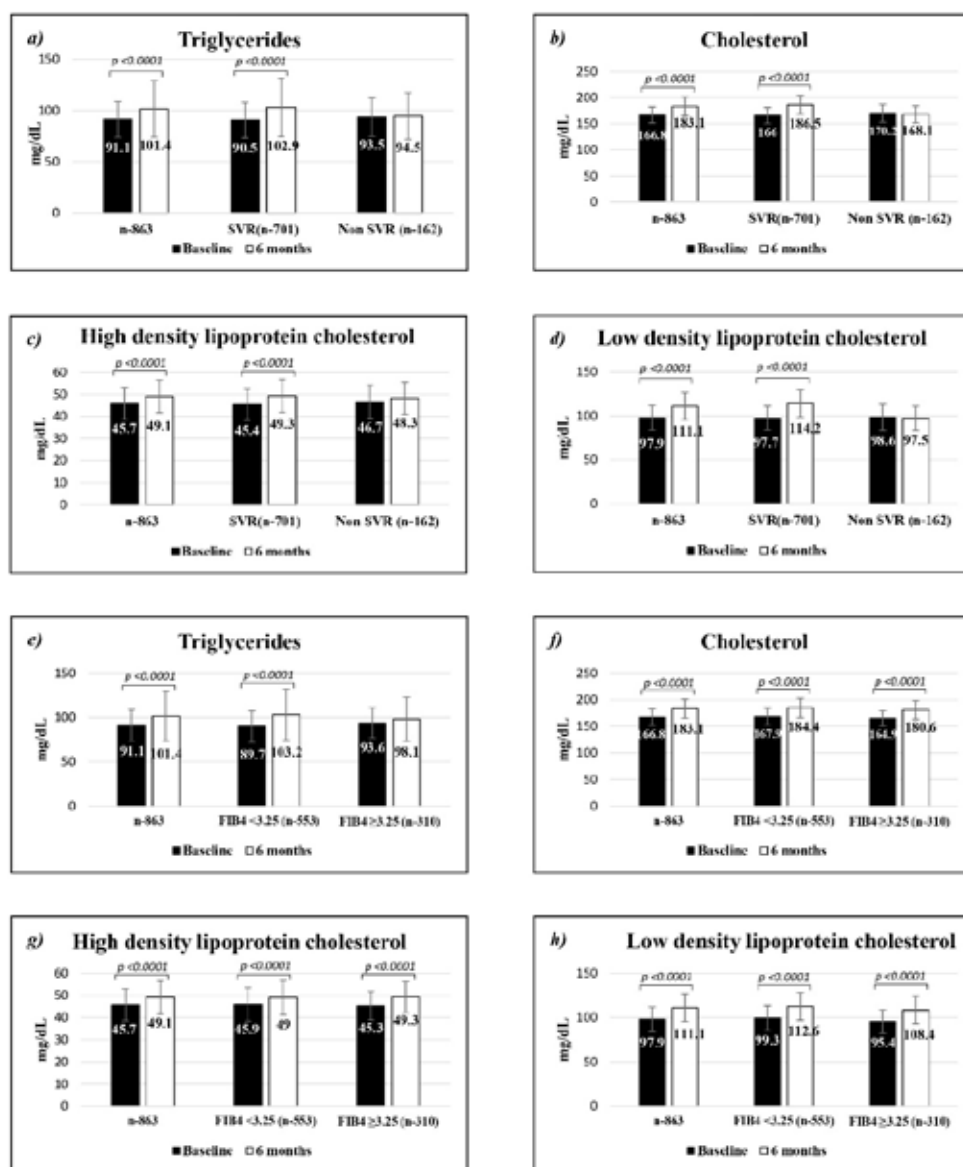


Figure 1. The change of serum lipid levels in baseline and after 6 months of antiviral treatment. Comparison of serum a) triglycerides, b) cholesterol, c) high density lipoprotein cholesterol and d) low density lipoprotein cholesterol levels in baseline and after 6 months of antiviral treatment stratified by sustained virologic response. Comparison of serum e) triglycerides, f) cholesterol, g) high density lipoprotein cholesterol and h) low density lipoprotein cholesterol levels in baseline and after 6 months of antiviral treatment stratified by FIB4 (cut-off point 3.25).

Хүнд зэргийн элэгний фиброзын үед цусны липидүүдийн хөдлөл зүй ба түүнд хамааралтай хүчин зүйлүүд

Бид дараагийн дугаарт судалгаанд хамрагдсан нийт өвчтөнүүдийн эмчилгээний өмнө болон эмчилгээний дараах липидүүдийн хэмжээг элэгний фиброзыг таамагладаг FIB4 оноо их болон бага гэж 2 хувааж боловсруулалт хийсэн. Ингэхдээ FIB4 онооны заагийг бусад судлаачдын жишгээр 3.25 хэмээн тогтоож өвчтөнүүдийг 2 бүлэг болгосон. FIB4 оноо ихтэй (3.25-аас их) өвчтөнүүд статистикийн хувьд эмэгтэйчүүд түлхүү байсан бөгөөд цусан дах С вирусийн РНХ бага, АсАТ, АлАТ, гамма глутамил трансфераза, алфа фетопротеин ихэссэн, ялтас эсийн тоо багассан байв. Мөн дээрх өвчтөнүүдийг FIB4 оноо багатай өвчтөнүүдтэй харьцуулбал чихрийн шижин гэж оношлогдсон хүмүүс статистикийн ялгаатай их байсан ба FIB4 оноо ихтэй өвчтөнүүд

С вирусийн эсрэг эмчилгээнд хариу урвал үзүүлэх хувь бага байсан (Хүснэгт 2). FIB4 оноо ихтэй болон багатай 2 бүлгийн өвчтөнүүдийн хувьд эмчилгээ дууссаны дараа цусны липидүүдийн түвшин ижилхэн ихсэж байлаа. Гэхдээ FIB4 оноо ихтэй өвчтөнүүдийн бүлэгт триглицеридын хэмжээ эмчилгээний дараа ихсэхгүй байгаа нь ажиглагдсан (Зураг 1 –e, f, g, h). Эндээс триглицеридын хэмжээ нь FIB4 оноо ихтэй өвчтөнүүдийн бүлэгт мэдрэг байгааг ажиглаж болно. FIB4 оноо бага бүлэгт триглицеридын түвшин (13.5±51.9) FIB4 оноо их бүлэгтэй харьцуулахад илүүтэй нэмэгдэж байв (4.4±47.1; $p=0.011$). Гэхдээ бусад липидүүдийн ялгаа 2 бүлэгт ойролцоо байсан. Үүнээс үзэхэд триглицерид FIB4 оноотой бүр цаашлаад элэгний фиброзын хүнд зэргийн үед багасаж, С вирусийн эмчилгээнд үр дүн үзүүлэхгүй байхад хамааралтай байж болно.

Table 2. The comparison of basic characteristics and lipid profiles in low or high FIB4 group

Characteristics	Total	FIB4 <3.25	FIB4 ≥3.25	P value
Number of patients (%)	863	553(64.1%)	310(35.9%)	
Age (mean, SD)	53.9±11.0	49.9±10.7	61.0±7.4	0.0001
Sex				
male	442(51.2%)	322(58.2%)	120(38.7%)	0.0001*
female	421(48.8%)	231(41.8%)	190(61.3%)	
HCV genotype (1b/others, %)	358(41.5%)/505(58.5%)	233(42.1%)/320(57.9%)	125(40.3%)/185(59.7%)	0.604*
HCV RNA (KIU/mL, SD)	1296.9±2242.2	1509.2±2590.3	916.2±1340.0	0.0001
Viral response				
SVR	701(81.2%)	466(84.3%)	235(75.8%)	0.002*
Non SVR	162(18.8%)	87(15.7%)	75(24.2%)	
BMI (kg/m ²)	24.8±3.7	24.8±3.5	25.0±3.9	0.425
Diabetes				
Yes	137(16%)	69(12.6%)	68(22.1%)	0.0001*
No	719(84%)	479(87.4%)	240(77.9%)	
Interleukin 28 beta				
TT	536(62.1%)	356(64.4%)	180(58.1%)	0.067*
Other	327(37.9%)	197(35.6%)	130(41.9%)	
GOT (U/l)	94.0±58.1	73.4±40.1	130.9±66.5	0.0001
GPT (U/l)	137.5±92.7	124.3±85.8	161.1±99.8	0.0001
GGT (U/l)	60.6±58.6	54.6±55.2	71.5±63.0	0.0001
PLT (10 ⁹ /l)	169.8±62.4	197.0±58.1	121.4±34.1	0.0001
AFP (ng/ml)	17.4±119.0	9.3±25.3	31.0±191.3	0.015
Triglycerides (mg/dl)	91.1±34.9	89.7±35.4	93.6±33.9	0.111
Cholesterol (mg/dl)	166.8±31.1	167.9±32.1	164.9±29.0	0.179
HDLC (mg/dl)	45.7±14.4	45.9±15.1	45.3±12.9	0.510
LDLC (mg/dl)	97.9±27.9	99.3±28.4	95.4±26.6	0.047

*P value of Chi squared test, SVR – sustained virological response, BMI – body mass index, GOT – glutamic-oxaloacetic transaminase, GPT – glutamic-pyruvic transaminase, GGT – gamma-glutamyl transferase, PLT – platelet, AFP – alpha-fetoprotein, HDLC – high density lipoprotein, LDLC – low density lipoprotein, SD – standard deviation

С вирусийн эмчилгээний хариу урвал болон элэгний фиброзын зэргээр өвчтөнүүдийг бүлэглэхэд цусны липидүүдийн хөдлөл зүй

Бид өвчтөнүүдийг С вирусийн эмчилгээнд үзүүлж буй хариу урвал болон FIB4 оноогоор нийт 4 бүлэг болгон хувааж липидүүдийн хөдлөл зүйг судалсан юм. Вирусийн эсрэг эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн болон FIB4 оноо багатай өвчтөнүүдэд липидүүдийн хэмжээ статистик магадтай нэмэгдэж байсан (Зураг 2). Эндээс элэгний С вирус устсан үед бие махбодийн өөх тосны солилцоо хэвийн болдгийг харж болно. Хэрвээ зөвхөн вирусийн эсрэг эмчилгээнд хариу үзүүлсэн өвчтөнүүдийг авч үзвэл FIB4 оноо багатай өвчтөнүүдэд (15.1 ± 53.3) FIB4 оноо их хүмүүстэй харьцуулахад триглицеридын хэмжээ (6.7 ± 47.9 ; $p=0.041$) илүүтэй нэмэгдэж байв. Мөн түүнчлэн

бид мултивариант ложистик регрессийн аргаар тооцоолж үзэхэд FIB4 оноо бага байх нь вирусийн эсрэг эмчилгээнд хариу урвал сайн үзүүлж байгаа өвчтөнүүдэд цусны липидүүд эмчилгээний дараа ихсэхэд (OR – 0.924, 95% CI – 0.859-0.993, $p=0.032$) хамааралтай байгааг олж тогтоосон.

Цусан дах липидүүдийн хэмжээнд өвчтөний биеийн жингийн индекс болон өвчтөний артерийн даралт ихсэлт чухал нөлөө үзүүлдэг учраас бид судалгаанд хамрагдагсдыг дээрх эрсдэлт хүчин зүйлүүдээр ангилан судлаж үзсэн. Гэсэн хэдий ч эмчилгээнд С вирус устгах үед үзүүлж байгаа шиг өндөр үр дүн гараагүй бөгөөд элэгний архаг С вирусийн халдвартай өвчтөний өөх тосны солилцоо хэвийн болоход хамгийн түрүүн С вирусийг устгах хэрэгтэйг харууллаа.

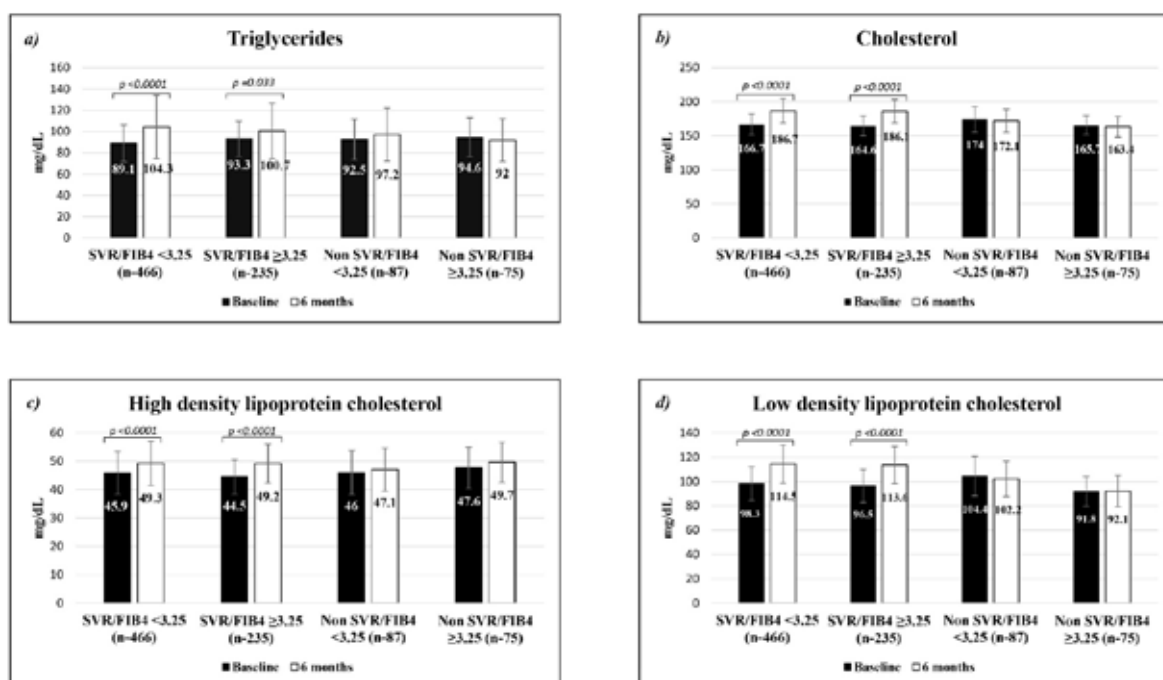


Figure 2. The change of serum lipid levels in baseline and after 6 months of antiviral treatment stratified by sustained virologic response and FIB4. Comparison of serum a) triglycerides, b) cholesterol, c) high density lipoprotein cholesterol and d) low density lipoprotein cholesterol levels in baseline and after 6 months of antiviral treatment.

Хэлцэмж

Энэ удаагийн судалгаагаараа бид элэгний С вирусийн эсрэг пег-интерферон ба рибавирин эмчилгээ болон өвчтөний цусны липидүүдийн хэмжээ түүний харилцан хамаарлыг анх удаа судаллаа. Бидний судалгааны үр дүнд С вирусийг устгах нь пег-интерферон ба рибавирин эмчилгээний дараа эзэн биеийн өөх тосны солилцоонд нөлөөтэй байгааг тогтоосон. Пег-интерферон эмчилгээнд үр дүнтэй байгаа хүмүүст эмчилгээнд үр дүнгүй байгаа өвчтөнүүдтэй харьцуулбал цусны липидүүд

статистик магадлалтайгаар нэмэгдэж байгааг бид судаллаа. Өмнөх судалгаануудаас харахад цусанд нь С вирусийн РНХ тодорхойлогдож байгаа өвчтөнүүдэд эрүүл хүмүүстэй харьцуулахад цусны липидүүдийн хэмжээ бага байдгийг арван мянга гаруй хүмүүсийг хамруулсан томоохон хэмжээний судалгаагаар олж тогтоосон байдаг [1] бөгөөд архаг С вирусийн халдвартай өвчтөнүүдэд мөн эрүүл хүмүүсээс бага байсан [13]. Мөн өөр хэд хэдэн судалгаанд С вирусийн халдварын үед цусан дах холестеролын хэмжээ багасдагийг тогтоосон байна [14, 15]. Манай судалгаанд эмчилгээний өмнө цусан

дах триглицеридын хэмжээ бага байснаа эмчилгээ дууссанаас 6 сарын дараа ихэсэж байсан. Түүнчлэн дээрх өөрчлөлт элэгний С вирус, дархлалын олдмол хомсдолын хамшинжийн хавсарсан халдвартай өвчтөнүүдэд пег-интерферон суурьтай эмчилгээг хийхэд бас ажиглагдаж байжээ [16]. Элэгний С вирусийн халдварын үед цусан дах липидүүдийн хэмжээ багасах нь дараах шалтгаануудыг олж тогтоосон байдаг. Үүнд бага нягтралтай липопротеин элэгний С вирусийг элэгний гепатоцит эсийн рецептортой холбогдох үйл явцыг зохицуулдаг бөгөөд вирус өөрөө бага нягтралтай липопротеины рецептортой холбогдож идэвхжүүлж өгснөөр эс дотор ордог ажээ [17]. Үүнээс үзэхэд эзэн биеийн липидийн хэмжээ С вирусийн халдварын үед бага байх ба архаг халдварын үед вирус өөх тосны солилцоонд нөлөөлж байна хэмээн үзэж болох талтай. Нөгөөтээгүүр элэгний С вирусийн репликацид холестерол болон триглицерид чухал үүрэгтэй байдгийн судлан тогтоосон байна [18]. С вирусийн эсийн өсгөвөрийг судалгаанд вирусийн бүтцийн бус уургуудыг тойрон хүрээлсэн өөхөн дуслуудын 60-90% нь триглицерид, холестерол агуулагдаж байсан бөгөөд эдгээр эсүүдийн вирусийн репликаци өндөр байсан [19]. Мөн С вирусийн цөмийн уураг аполтпопротеин All-той холбогдож микросомын триглицерид зөөгч уургийг (microsomal triglyceride transfer protein) дарангуйлснаар эсийн дотор өөхөн дуслуудын хэмжээг нэмэгдүүлдэг [20]. С вирусийн цөмийн уураг нь мөн стерол зохицуулагч элемент холбогч уургийг (Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP)) идэвхжүүлдэг [21] ба уг уураг нь холестеролын ачааллыг нэмэгдүүлж, синтезийг өдөөж өгдөг [22]. Дээрх бүх лабораторийн судалгааны үр дүнгүүд элэгний С вирус өөх тосны солилцоонд нөлөөтэй болохыг харуулж байна. Нөгөөтээгүүр уг нөлөөг судалсан эмнэлзүйн судалгаа ховор байдаг боловч өвчтөний цусанд С вирусийн РНХ нэмэгдэхэд аполипопротеин В хамааралтай ба бета-липопротеин С вирус хоорондоо хамааралтай байгааг эмнэлзүйн судалгаагаар тогтоожээ [23]. С вирусээр халдварлагдсан эсэд липидийн хэрэгцээ нэмэгддэг учир энэ нь цусан дах липидүүдийн хэмжээ буурахад нөлөө үзүүлдэг байна.

Дээрх хүчин зүйлүүд С вирусийн цөмийн уураг нь цусан дах липидийн хэмжээг бууруулж байгаа ч нөгөө талаар эмчилгээнд хэрэглэж буй интерферон өөрөө өөх тосны солилцоонд нөлөөлдөг байж болзошгүй [24]. Бидний судалгаанд эмчилгээний өмнө ба дараа липидүүдийн түвшин өөр өөр байсан. Үүнийг интерферон элэгний эс дотор триглицеридын липазаг хориглож цусан дах триглицеридийн бууруулдаг, мөн интерферон элэгний эсийн триглицеридын синтезийг өдөөж өгдөгөөр тайлбарлаж болно

[24]. Нает М нарын судалгаагаар эмчилгээний өмнө зөвхөн триглицеридын хэмжээ бага байснаа интерферон эмчилгээний дараа ихсэж хэвийн хэмжээндээ очиж байгааг судалсан. Уг судалгаанд дүгнэхдээ интерферон эмчилгээг зогсоход өөх тосны солилцоо хэвийн хэмжээнд очиж байна хэмээн дүгнэжээ [25]. Харин бидний судалгаанд цусны триглицеридын хэмжээ зөвхөн С вирусийн эсрэг эмчилгээнд үр дүнтэй байгаа өвчтөнүүдэд статистик магадлалтайгаар нэмэгдэж байсан. Энэ нь элэгний С вирус устсан тохиолдолд эсийн үйл ажиллагаа хэвийн болж элэгний липидийн бүтээгдэхүүнүүд тогтвортой болсонтой илүүтэй холбоотой хэмээн үзэж байна.

Бидний судалгааны үр дүнд өвчтөний цусанд С вирусийн РНХ үгүй болсон тохиолдолд липидүүд хэвийн хэмжээнд хүрч байсан. Мөн элэгний фиброзтой болон фиброзгүй өвчтөнүүдэд С вирус липидүүдийн түвшинтэй хүчтэй хамааралтай байгааг бид судалсан. Түүнчлэн пег-интерферон эмчилгээнд үр дүнгүй байгаа өвчтөнүүдэд триглицерид болон холестеролын түвшин нэмэгдэхгүй харин ч буурч байгаа нь өвчтөний биед С вирус оршсоор байгаатай холбоотой.

С вирусийн эмчилгээ эхлэх үед цусан дах бага нягтралтай липопротеины хэмжээ өндөр байсан өвчтөнүүд интерферон эмчилгээнд үр дүн үзүүлэх магадлал бага нягтралтай липопротеины түвшин бага байгаа өвчтөнүүдтэй харьцуулахад их байдгийг тогтоожээ [26]. Бидний судалгаанд эмчилгээний өмнөх бага нягтралтай липопротеины хэмжээ FIB4 оноо багатай өвчтөнүүдэд их байсан ба бидний судалгаагаар эмчилгээний үр дүнд ямар нэг хамаарал үгүй байлаа. Гопал К нар мөн эмчилгээний өмнөх цусны холестерол болон бага нягтралтай липопротеины хэмжээ их байх нь интерферон эмчилгээнд үр дүнтэй байх магадлалыг ихэсгэдэг болохыг судалсан байна [27]. Гэвч бидний судалгаанд эмчилгээний өмнөх липидүүдийн хэмжээ эмчилгээний үр дүн зэрэг байхад ямар нэг хамааралгүй байсан. Тада С нарын судалгаанд цусан дах триглицерид, холестерол ба бага нягтралтай липопротеины хэмжээ эмчилгээний дараа зөвхөн элэгний С вирусийн генотип 1-тэй хүмүүст ихсэж хэвийн хэмжээнд хүрч байсан [28]. Бидний судалгаанд вирусийн генотип хооронд липидүүдийн ялгаа байгаагүй.

Бид дараагийн дугаарт хүнд зэргийн элэгний фиброзтой, эмчилгээнд үр дүн үзүүлээгүй өвчтөнүүдэд триглицерид болон холестеролын хэмжээ буурч, их ба бага нягтралтай липопротеины хэмжээ өөрчлөгдөөгүй байсныг судалсан. Пег-интерферон эмчилгээнд үр дүн үзүүлсэн хөнгөн зэргийн элэгний фиброзтой өвчтөнүүдэд триглицеридын хэмжээ статистик магадтайгаар нэмэгдэж байхад хүнд

зэргийн фиброзтой, эмчилгээнд үр дүнгүй байгаа өвчтөнүүдэд буурч байлаа. Хүнд зэргийн элэгний фиброзтой өвчтөнүүдэд эмчилгээний дараа цусан дахь липидүүдийн хэмжээнд нөлөөлөхүйц элэгний эсийн тоо цөөн байдагтай холбоотой. Энэ нь мөн вирусийн эсрэг эмчилгээ хийлгээгүй өвчтөнүүдэд ижил байдаг байна. Архаг С вирусийн халдварын үед илэрдэг нэг гол шинж тэмдэг нь элэгний өөхжилт бөгөөд өвчтөнүүдийн тэн хагас нь элэгний өөхжилттэй байдаг. Элэгний С вирусийн халдварын элэгний фиброзын явцад элэгний өөхжилт ихээхэн нөлөөтэй [29] байдаг ба элэгний биопсийн шинжилгээгээр С вирусийн цөм уураг элэгний өөхжилт үүсч хөгжихөд чухал үүрэгтэй [30]. Хүнд болон хүндэвтэр зэргийн элэгний өөхжилт С вирусийн генотип 3-ын халдварын үед түгээмэл тохиолддог бөгөөд интерферон эмчилгээний дараа бүрэн арилдаг ажээ [31]. Манай судалгаанд генртип 3-тай өвчтөн бараг байгаагүй. Дээрхээс үзэхэд элэгний С вирусийг устгахад элэгний үйл ажиллагаа сайжирч, өөх тосны солилцоо тогтворжиж үүний үр дүнд элэгний өөхжилт арилдаг.

Дараа дараачийн судалгаагаар өвчтөний хооллолтын байдал, биеийн тамир, дасгал хөдөлгөөн, өвчтөний хэвлийн тойрог мөн түүнчлэн өөх тосны солилцоонд чухал нөлөөтэй удамшлын түүх зэргийг нарийн судалвал илүү үр дүн гарах болно.

Дүгнэлт

Бидний судалгаанд архаг С вирусийн халдварын үед пег-интерферон болон рибавиринээр эмчилгээний дараа цусны липидүүд ихэсч хэвийн хэмжээнд орж байлаа. Энэ нь элэгний С вирус өөрөө цусны липидүүдийн хэмжээг тогтворжуулах хамгийн нөлөөтэй хүчин зүйл болохыг харуулж байна.

Ном зүй

1. Dai, C.-Y., et al., Chronic hepatitis C infection is associated with insulin resistance and lipid profiles. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 30(5): p. 879-884.
2. Petruzzello, A., et al., Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World Journal of Gastroenterology*, 2016. 22(34): p. 7824.
3. Yang, J.-F., et al., Viral Hepatitis Infections in Southern Taiwan: A Multicenter Community-based Study. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2010. 26(9): p. 461-469.
4. Chen CH, Y.P., Huang GT, Lee HS, Sung JL, Sheu JC, Estimation of Seroprevalence of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Taiwan from a Large-scale Survey of Free Hepatitis Screening Participants. *J Formos Med Assoc*, 2007.
5. Siagris, D., et al., Serum lipid pattern in chronic hepatitis C: histological and virological correlations. *Journal of Viral Hepatitis*, 2006. 13(1): p. 56-61.
6. Grassi, G., Hepatitis C virus relies on lipoproteins for its life cycle. *World Journal of Gastroenterology*, 2016. 22(6): p. 1953.
7. Perlemuter G, S.A., Letteron P, Vona G, Topilco A, Chreyien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, Brechot C, Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB Journal*, 2002: p. 185-194.
8. Kuo, Y.H., et al., Reversal of hypolipidemia in chronic hepatitis C patients after successful antiviral therapy. *J Formos Med Assoc*, 2011. 110(6): p. 363-71.
9. Nagano, T., et al., Impact of Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection on Triglyceride Concentration in Serum Lipoprotein Fractions. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015. 16(9): p. 20576-20594.
10. Cicognani, C., et al., Serum lipid and lipoprotein patterns in patients with liver cirrhosis and chronic active hepatitis. *Archives of Internal Medicine*, 1997. 157(7): p. 792-796.
11. Yu, M.L. and W.L. Chuang, Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009. 24(3): p. 336-45.
12. Yu, M.-L. and W.-L. Chuang, New treatments for HCV: Perspective from Asia. *Clinical Liver Disease*, 2015. 5(1): p. 17-21.
13. Dai, C.-Y., et al., Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: A community-based study. *Journal of Hepatology*, 2008. 49(1): p. 9-16.
14. Jang, E.S., et al., The effect of antiviral therapy on serum cholesterol levels in chronic hepatitis C. *Gut Liver*, 2011. 5(3): p. 356-62.
15. Corey, K.E., et al., Hepatitis C virus infection and its clearance alter circulating lipids: Implications for long-term follow-up. *Hepatology*, 2009. 50(4): p. 1030-1037.
16. Butt, A.A., et al., Changes in circulating lipids level over time after acquiring HCV infection: results from ERCHIVES. *BMC Infectious Diseases*, 2015. 15(1).
17. Bugianesi, E., F. Salamone, and F. Negro, The interaction of metabolic factors with HCV infection: Does it matter? *Journal of Hepatology*, 2012. 56: p. S56-S65.
18. Aizaki, H., et al., Characterization of the hepatitis C virus RNA replication complex associated with lipid rafts. *Virology*, 2004. 324(2): p. 450-461.
19. Miyanari, Y., et al., The lipid droplet is an important organelle for hepatitis C virus production. *Nat Cell Biol*, 2007. 9(9): p. 1089-97.
20. Andre, P., et al., Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism. *Semin Liver Dis*, 2005. 25(1): p. 93-104.
21. Chang ML, Y.C., Chen JC, Huang CC, Lin SM, Sheen IS, Tai DI, Chu CM, Lin WP, Chang MY, Liang CK, Chiu CT, Lin DY, Altered expression patterns of lipid metabolism genes in an animal model of HCV core-related, nonobese, modest hepatic steatosis. *BMC Genomics*, 2008. 9(1): p. 109.
22. Fujino, T., et al., Expression profile of lipid metabolism-

- associated genes in hepatitis C virus-infected human liver. *Hepatology Research*, 2010. 40(9): p. 923-929.
23. Petit, J.M., et al., Hepatitis C virus-associated hypobetalipoproteinemia is correlated with plasma viral load, steatosis, and liver fibrosis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(5): p. 1150-1154.
 24. Etsuko S, S.Y., Shinji K, Ken-Ichi H, Masato I, Takeshi A, Shuichi N, Kaoru K-T, Sumio K, Yuji M, Interferon Alpha Induces Disorder of Lipid Metabolism by Lowering Postheparin Lipases and Cholesteryl Ester Transfer Protein Activities in Patients With Chronic Hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 1997: p. 1502-1506.
 25. Naeem M, B.B., Bhanu Mistry B, Britton RS, Di Bisceglie AM, Changes in Serum Lipoprotein Profile During Interferon Therapy in Chronic Hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2001: p. 2468-2472.
 26. Jung, H.J., et al., The impact of pegylated interferon and ribavirin combination treatment on lipid metabolism and insulin resistance in chronic hepatitis C patients. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2014. 20(1): p. 38.
 27. Gopal, K., et al., Correlation between beta-lipoprotein levels and outcome of hepatitis C treatment. *Hepatology*, 2006. 44(2): p. 335-340.
 28. Tada, S., et al., Treatment of hepatitis C virus with peg-interferon and ribavirin combination therapy significantly affects lipid metabolism. *Hepatology Research*, 2009. 39(2): p. 195-199.
 29. Ramesh, S. and A.J. Sanyal, Hepatitis C and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis*, 2004. 24(04): p. 399-413.
 30. Fujie, H., et al., Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol*, 1999. 59(2): p. 141-5.
 31. Rubbia-Brandt, L., et al., Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *Journal of Hepatology*, 2000. 33(1): p. 106-115.

Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Академич Л. Лхагва