

Особенности хронического гепатита С у больного с метаболическим синдромом (клинический случай)

Коклюшкина А. А., Бохонов М. С., Ситников И. Г., Розина В. Л.

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель: Изучить особенности хронического гепатита С у больного 17 лет с метаболическим синдромом. **Результаты:** В статье представлен клинический пример течения хронического гепатита С (ХГС) у больного 17 лет с метаболическим синдромом. Заболел в возрасте 13 лет, наблюдался у врача инфекциониста. Противовирусная терапия не назначалась. Проведено полное обследование с оценкой лабораторных данных. Была сопоставлена биохимическая активность, выраженность фибротических изменений печени и признаки метаболического синдрома (МС). Для оценки компонентного состава тела проведен биоимпедансный анализ. Дополнительно с целью выявления ассоциативных связей между полиморфизмом генов и компонентами МС исследован генетический профиль пациента и его родителей. **Заключение:** Пациенту с генетическими предикторами метаболического синдрома необходимо раннее назначение противовирусной терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, генетические предикторы, абдоминальное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность

Features of chronic hepatitis C in a patient with metabolic syndrome (clinical case)

Koklyushkina A. A., Bokhonov M. S., Sitnikov I. G., Rozina V. L.

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Objective: To study the features of chronic hepatitis C in a 17-year-old patient with metabolic syndrome. **Results:** The article presents a clinical example of the course of chronic hepatitis C (HCV) in a 17-year-old patient with metabolic syndrome. He fell ill at the age of 13 and was seen by an infectious disease specialist. Antiviral therapy was not prescribed. A complete examination was conducted with an assessment of laboratory data. Biochemical activity, severity of liver fibrotic changes and signs of metabolic syndrome (MS) were compared. To assess the component composition of the body, a bioimpedance analysis was performed. Additionally, in order to identify associative links between gene polymorphism and MS components, the genetic profile of the patient and his parents was studied. **Conclusion:** A patient with genetic predictors of metabolic syndrome should be previously prescribed antiviral therapy for chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, genetic predictors, abdominal obesity, dyslipidemia, insulin resistance

Для цитирования: Коклюшкина А.А., Бохонов М.С., Ситников И.Г., Розина В.Л. Особенности хронического гепатита С у больного с метаболическим синдромом (клинический случай). Детские инфекции. 2024; 23(3):62-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-62-64

For citation: Koklyushkina A.A., Bokhonov M.S., Sitnikov I.G., Rozina V.L. Features of chronic hepatitis C in a patient with metabolic syndrome (clinical case). *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2024; 23(3):62-64. doi.org/10.22627/2072-8107-2024-23-3-62-64

Информация об авторах:

Коклюшкина Анастасия Андреевна (Koklyushkina A.), ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; nastya.koklyushkina.93@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0002-7673-5823>

Бохонов Максим Сергеевич (Bokhonov M.), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; MSBokhonov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0611-7325>

Ситников Иван Германович (Sitnikov I.), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; sitnikov@ysmu.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

Розина Варвара Леонидовна (Rozina V.), к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ; rvl090791@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7785-2314>

В последние годы растет количество детей и подростков с метаболическим синдромом (МС) и ожирением. В 2022 году в России было зафиксировано 108 тыс. случаев ожирения у детей в возрасте до 14 лет и более 40 тыс. — у подростков от 15 до 18 лет [1].

Метаболический синдром — это мультифакторное заболевание, характеризующееся абдоминальным ожирением, нарушениями гомеостаза и обмена глюкозы, дислипидемией и артериальной гипертензией [2].

В 2007 году Международная федерация диабета (IDF) предложила согласованное определение, которое применимо только к детям в возрасте старше 10 лет с абдоминальным ожирением [3]. Отмечено, что МС часто встречается у больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), что свидетельствует о тесной связи этих двух состояний.

НСV-инфекция чаще протекает в хронической форме и приводит к развитию широкого спектра заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [4]. Кроме того, публикуется все больше данных о роли вируса во внепеченочных проявлениях, включая метаболические расстройства. Сочетание гепатита С и метаболического синдрома может неблагоприятно отразиться на скорости

прогрессирования НCV-инфекции и снизить эффективность противовирусной терапии [5].

По Ярославской области в 2022 году зарегистрированы случаи ХГС среди детей от 0 до 17 лет (показатель 1,3 на 100 тысяч населения) [6].

С учетом тенденции роста числа детей и подростков с метаболическим синдромом интересен **клинический пример** сочетания ХГС и МС у пациента 17 лет. Получено информированное согласие.

Больной Ж., 17 лет поступил в ГБУЗ ЯО ИКБ города Ярославля с жалобами на слабость, тяжесть в правом подреберье, одышку при ходьбе.

Из анамнеза заболевания известно, что в 13 лет стал отмечать слабость, снижение работоспособности. В возрасте 14 лет выставлен диагноз гепатита С. Находился на учете у врача-инфекциониста, противовирусную терапию не получал, в момент постановки диагноза анализы соответствовали нормальным значениям, прогрессии заболевания не выявлено. За последние годы отмечается прибавка в весе, периодические подъемы артериального давления до 140/85 мм.рт.ст., сопровождающиеся головной болью,

Таблица 1. Показатели лабораторных исследований
Table 1. Indicators of laboratory tests

Показатель	Холестерин (ммоль/л)	ЛПВП (ммоль/л)	Билирубин (мкмоль/л) прямой	АЛТ (Е/л)	АСТ (Е/л)	ЩФ (Е/л)	Глюкоза (ммоль/л)
Результат	7,2	0,5	19,5/5,7	60	55	241,3	6,3

Таблица 2. Результаты генетического исследования
Table 2. Results of the genetic study

Гены	APOE Leu28Pro	LPL S447X	PON1 Gln192Arg	APOC3 C3238G	LIPC -250G>A	FTO A23525T
Пациент	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	АА мутат гомозиготная	АТ гетероз
Мать	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	АА мутат гомозиготная	АТ гетероз
Отец	ТТ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	QQ норма гомозиготная	СС норма гомозиготная	GG норма гомозиготная	АТ гетероз

появлением одышки при ходьбе, а также рост показателей трансаминаз.

Эпидемиологический анамнез: В 5 лет выполнялась аппендэктомия, регулярно посещает стоматолога.

Из анамнеза жизни: Подросток питается «фастфудом», спортом не занимается, играет дома в компьютерные игры. Наследственный анамнез отягощен. У матери выявлен сахарный диабет 2-го типа в возрасте 43 лет, гипертоническая болезнь 2 стадии, варикозное расширение вен нижних конечностей. Отец страдает ожирением 2 степени, желчнокаменной болезнью и артериальной гипертензией. У обоих родителей маркеры вирусных гепатитов отрицательные.

Объективный статус: При поступлении состояние больного удовлетворительное. Рост 183 см, вес 104 кг. ИМТ 31,1 кг/м². Телосложение гиперстеническое, питание повышенное. Кожные покровы чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Одышка при физической нагрузке (ходьба) до 24 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 140/85 мм.рт.ст. Пульс 82 ударов в минуту. Печень на 1,5–2,0 см ниже края реберной дуги, край закруглен, безболезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. Моча светлая, стул обычной окраски.

При лабораторном исследовании в общем анализе крови и мочи показатели соответствовали нормальным значениям. В биохимическом анализе крови отмечались: повышение глюкозы, трансаминаз, общего холестерина и снижение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Результаты анализов приведены в таблице 1.

Маркеры вирусных гепатитов: анти-HCV «+», а-сog«+», а-NS3 «+», а-NS4 «+», а-NS5«+». РНК HCV «+» в количестве 1,4 × 10⁵МЕ/мл, определен 3а генотип.

УЗИ органов брюшной полости: выявлены диффузные изменения печени и поджелудочной железы, повышение эхогенности печени. Выполнена эластометрия печени («Fibroscan 502»). Плотность печени — 7,1 кПа, что соответствует стадии F1 по шкале METAVIR.

Проведено исследование генетического профиля пациента и его родителей (комплект реагентов «SNP-экспресс-РВ») методом ПЦР с детекцией по генам: APOE, LPL,

PON1, APOC3, LIPC, FTO в режиме реального времени на приборе «iCycler iQ5» (BioRad).

Основная функция ApoE — участие в транспортировке холестерина к тканям в составе липопротеинов от мест его синтеза или всасывания [7]. Ген липопротеинлипазы (LPL) играет важную роль в нарушении липидного обмена. Является частью липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), помогает в усвоении жиров тканями [8]. Ген FTO участвует в центральном контроле гомеостаза энергии. Известно, что у носителей аллеля А снижена экспрессия гена FTO и повышен риск развития ожирения [9]. Ген параоксоназы 1 (PON1) экспрессируется главным образом в печени. Играет важную роль в качестве антиоксиданта в предотвращении окисления ЛПНП [10]. Ген APOC3 секретируется печенью, ингибирует липопротеинлипазу и липазу печени. Повышение его уровня приводит к гипертриглицеридемии [11]. Ген LIPC — ген триацилглицерол печеночной липазы, расщепляющей триацилглицериды печени [12]. Полный генетический спектр пациента и его родителей представлен в таблице 2.

Проведен биоимпедансный анализ прибором «ABC — 01 Медасс». Соотношение объема талии/бедра — 0,91. Значение индекса массы тела 31,1 кг/м², что соответствует ожирению 1 степени. Жировая масса до лечения достоверно превышает нормальный уровень, доля составляет 40%, что соответствует 146% от половозрастной нормы, следовательно, риск развития метаболических расстройств можно охарактеризовать как высокий. Оценка величины фазового угла 50 кГц(град.) до терапии — 5,4, что можно трактовать, как гиподинамию и катаболическую тенденцию обмена веществ.

Была проведена консультация эндокринолога: Метаболический синдром, ожирение 1 степени (31,1 кг/м²), вторичная артериальная гипертензия.

Установлен основной клинический диагноз: Хронический гепатит С низкой степени активности, фаза репликации (генотип 3а, вирусная нагрузка 1,4 × 10⁵МЕ/мл), стадия фиброза F1 по METAVIR. Сопутствующий диагноз: Метаболический синдром, ожирение 1 степени (31,1 кг/м²), вторичная артериальная гипертензия.

Больной получал гипокалорийную диету. Для лечения HCV-инфекции использовался препарат прямого противовирусного действия Велпатасвир + Софосбувир 100 мг + 400 мг («Epcusa») по 1 таблетке 1 раз в сутки, в течение 12 недель. Для снижения артериального давления использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Через 4 недели был зафиксирован быстрый вирусологический ответ, нормализация уровня трансаминаз, холестерина и глюкозы. Через 3 месяца проведена эластометрия печени — признаки фиброза отсутствуют (F0 по METAVIR).

После 12 недель терапии отмечено снижение веса на 5 кг за счет жировой массы, ИМТ через 3 месяца — 29,6 кг/м². После противовирусной терапии по результатам биоимпедансметрии получен рост значения фазового угла до нормального уровня, а также снижение вирусной нагрузки до неопределяемых значений.

Заключение

У пациента 17 лет HCV-инфекция непосредственно способствовала развитию МС. В качестве предикторов обнаружены мутации гена печеночной липазы, которая влияет на развитие жировой болезни печени и гетероз гена FTO, ассоциированный с ожирением.

Список литературы:

1. Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. М., 2023:3—46.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. 2002.
3. Захарова И.Н., С.И. Малавская, Т.М. Творогова, С.В. Васильева, Ю.А. Дмитриева, И.И. Пшеничникова. Метаболический синдром у детей и подростков. Медицинский совет. 2016; 16:103—109.
4. Малеев В.В., Ситников И.Г., Бохонов М.С. Вопросы гепатологии: учебное пособие. Под ред. В.В. Малеева. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016:367.
5. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(3):505—515.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ярославской области в 2022 году: Государственный доклад в Ярославской области в 2022 году. 2023:38.
7. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5):2532.
8. Ferreira LD, Pulawa LK, Jensen DR, Eckel RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2001 May; 50(5):1064—8. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1064.
9. Loos RJ, Yeo GS (January 2014). «The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene». *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014 Jan. 10(1):51—61.DOI:10.1038/nrendo.2013.227
10. Mackness B, Beltran-Debon R, Aragones G, Joven J, Camps J, Mackness M. Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA. *IUBMB Life*. 2010 Jun; 62(6):480—2. doi: 10.1002/iub.347.
11. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med*. 2017 Sep; 23(9):1086—1094. doi: 10.1038/nm.4390.
12. Karackattu SL, Trigatti B, Krieger M. Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar; 26(3):548—54. doi:10.1161/01.ATV.0000202662.63876.02.

Отсутствие своевременной противовирусной терапии способствовало прогрессированию заболевания и формированию фиброза печени первой стадии.

Проведение терапии ХГС препаратом прямого противовирусного действия привело к эрадикации вируса, исчезновению фиброза и уменьшению показателей МС по результатам биоимпедансного анализа.

Пациенту с генетическими предикторами МС (мутация гена LIPC (–250G > A), гетероз гена FTO (A23525T)) необходимо раннее назначение противовирусной терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия, что приводит к уменьшению выраженности МС.

Таким образом, основой персонализированного подхода к лечению ХГС должно стать назначение прямой противовирусной терапии пациентам с генетической предрасположенностью к развитию ожирения.

Вследствие того, что данная категория больных относится к группе риска по развитию неблагоприятных исходов хронического гепатита С, которые могут наступить быстрее, чем вирус гепатита С будет обнаружен, они нуждаются в первоочередном лечении.

References:

1. Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Rosstat. M., 2023: 3—46. (In Russ)
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. 2002.
3. Zakharova I.N., S.I. Malyavskaya, T.M. Tvorogova, S.V. Vasilyeva, Yu.A. Dmitrieva, I.I. Pshenichnikova. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Meditsinskiy Sovet*. 2016; 16:103—109. (In Russ)
4. Maleev V.V., Sitnikov I.G., Bokhonov M.S. Questions of hematology: a textbook. Ed. by V.V. Maleev. St. Petersburg: SpetsLit, 2016:367. (In Russ).
5. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020; 73(3):505—515.
6. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Yaroslavl region in 2022: State report. in the Yaroslavl region in 2022. 2023:38. (In Russ)
7. Bliznyuk S.A., Bubnova M.G., Yezhov M.V. Familial hypercholesterolemia: the current state of the problem and therapeutic and preventive care. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(5):2532.
8. Ferreira LD, Pulawa LK, Jensen DR, Eckel RH. Overexpressing human lipoprotein lipase in mouse skeletal muscle is associated with insulin resistance. *Diabetes*. 2001 May; 50(5):1064—8. doi: 10.2337/diabetes.50.5.1064.
9. Loos RJ, Yeo GS (January 2014). «The bigger picture of FTO: the first GWAS-identified obesity gene». *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014 Jan. 10(1):51—61.DOI:10.1038/nrendo.2013.227
10. Mackness B, Beltran-Debon R, Aragones G, Joven J, Camps J, Mackness M. Human tissue distribution of paraoxonases 1 and 2 mRNA. *IUBMB Life*. 2010 Jun; 62(6):480—2. doi: 10.1002/iub.347.
11. Khetarpal SA, Zeng X, Millar JS, Vitali C. A human APOC3 missense variant and monoclonal antibody accelerate apoC-III clearance and lower triglyceride-rich lipoprotein levels. *Nat Med*. 2017 Sep; 23(9):1086—1094. doi: 10.1038/nm.4390.
12. Karackattu SL, Trigatti B, Krieger M. Hepatic lipase deficiency delays atherosclerosis, myocardial infarction, and cardiac dysfunction and extends lifespan in SR-BI/apolipoprotein E double knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar; 26(3):548—54. doi:10.1161/01.ATV.0000202662.63876.02.

Статья поступила 27.05.24

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported