

УДК 616.36-002:577.175.722+579.252.55

## Инсулинорезистентность и гепатит С

И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: инсулинорезистентность, метаболический синдром, гепатит С, урсодезоксихолевая кислота

Сочетание собственно метаболических нарушений и заболеваний сердечно-сосудистой системы известно с 1940-х годов [1]. В 80-х годах это сочетание было определено более четко термином метаболический синдром (также известным, как синдром X или дисметаболический синдром), который был включен в группу метаболических факторов риска, встречающихся одновременно у одного пациента [2]. Термин «метаболический синдром» определен Международной Федерацией Диабета (IDF) [3], в нормативных документах которой представлены наиболее рациональные на сегодняшний день подходы к лечению метаболического синдрома (МС). В литературе МС чаще обсуждается с позиции заболеваний сердечно-сосудистой системы (более известный под названием X-синдром). МС является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний и смертности [4].

Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало известны клиницистам. Однако основные составляющие каскада метаболических нарушений или МС – абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, тканевая инсулинорезистентность, артериальная гипертензия тесно связаны с функциональным состоянием органов пищеварения. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС [5].

В последнее время большой интерес для исследователей представляют инсулинорезистентность (ИР) и метаболический синдром (МС). Это обусловлено тем, что метаболический синдром встречается достаточно часто. Им страдают приблизительно 20 - 30% населения промышленно развитых стран [6]. Кроме

того, в развитых странах наблюдается повышение частоты встречаемости ожирения и сопутствующих ему осложнений (сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии), что приобретает все большее социально-экономическое и медицинское значение. Ожидается, что только в США к 2010 году метаболический синдром поразит 50 - 75 миллионов людей [7].

Изменения печени у больных с МС были наиболее ярко выраженными с точки зрения гистологических исследований. Клиническая картина характеризовалась отсутствием специфических жалоб, незначительными изменениями биохимических проб печени, проявлявшимися в 2-3кратном повышении трансаминаз (АЛТ (более 32,0 МЕ/л при норме 5,0–32,0 МЕ/л), АСТ (более 31,0 МЕ/л при норме 5,0–31,0 МЕ/л), ЩФ (более 290,0 МЕ/л при норме 100,0–290,0 МЕ/л), повышении цифр билирубина (более 19,0 ммоль/л при норме 5,0–19,0 ммоль/л) [8]. Морфологическая картина была наиболее показательна. Изменения печени характеризовались жировой дистрофией печени, наличием признаков неалкогольного стеатогепатита (НАСГ выявляется у 22% больных, преимущественно женщин). На фоне жировой дистрофии у больных с МС отмечались мелкие фокусы некроза во II–III зоне печеночной дольки (лобулярный гепатит), выявлялся выраженный перигепатоцеллюлярный фиброз, характерным было наличие матовостекловидных гепатоцитов, не содержащих HbsAg, баллонной дистрофии гепатоцитов [9].

Возможно, в будущем среди критериев МС можно будет увидеть неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который выявляется у 60–80% чрезмерно тучных людей [10], чаще у женщин при патологическом ожирении, СД. По данным некоторых авторов, распространенность стеатоза печени у больных с МС достигает 85%

[11].

Главным героем патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) также выступает инсулинорезистентность, нарастание гипергликемии и в финале формирование СД типа II. Разные медиаторы свободных жирных кислот (СЖК), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-а), фактор роста опухоли-b1 (TGF-b1), резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину. m-RНК TNF-а экспрессируется в жировой ткани, и у лиц с ожирением повышена сывороточная концентрация TNF-а. TNF-а активирует ингибитор каппа-киназы бета (IKKb) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие TNF-а на инсулиновый рецептор типа 1 (IRS-1) проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, снижается количество специального транспортного белка GLUT-4, обеспечивающего вход глюкозы в клетку, что выражается в виде снижения захвата и утилизации глюкозы клетками [12].

Все большее внимание исследователей привлекает вопрос изучения связи метаболического синдрома с инфицированием гепатотропными вирусами, особенно вируса гепатита С. Ряд исследований подтверждает эту взаимосвязь, обусловленную, в первую очередь, соединением рецепторов вируса гепатита С с холестерином мембраны гепатоцитов [Мансуров Х.Х. 2002; Fan J.G., et al. 2005; Yang M.H., et al. 2005; Zekry A., et al. 2005; Dreux M., Cosset F.L., 2006; Farrell G.C., Larter C.Z. 2006; Racanelli V., et al. 2006; Zein N.N., Poterucha J.J., 2006], включая детей [Giannattasio A., et al. 2006]. Повышенный риск прогрессирующего поражения печени при таком сочетании заболе-

ваний обусловлен, по меньшей мере, двумя обстоятельствами. Во-первых, известно, что вирус гепатита С (HCV) может напрямую вмешиваться в инсулиновый сигнальный каскад, во-вторых, стеатоз печени (СП) способствует развитию рецепторной резистентности [13].

Полученные в последнее время данные о взаимовлиянии МС (и развивающегося в его рамках СП) и гепатита С способны существенно повлиять на наши представления о подходах к лечению данной категории пациентов.

Вместе с тем, в последние годы наличие стеатоза печени у больных вирусным гепатитом С ассоциируется с фактором прогрессирования фиброза печени. У больных хроническим вирусным гепатитом С жировую инфильтрацию гепатоцитов, главным образом крупнокапельную, обнаруживают в 30 – 70% случаев, причем у значительной части больных наличие жировой инфильтрации в печени определяется у пациентов без признаков МС [14]. Это позволяет обсуждать роль вируса в возникновении стеатоза, так называемый «вирусный стеатоз». Полагают, что стеатоз печени при ХВГС обусловлен прямым цитопатическим действием вируса, при этом основную роль отводят core-белку HCV [15], который нарушает метаболизм и транспорт липидов в гепатоците. При этом у больных, инфицированных 3 генотипом вируса наблюдается снижение аполипопротеина В в крови (компонент липопротеинов низкой плотности), которое коррелирует с выраженностью стеатоза в печени.

Наличие стеатоза печени является независимым фактором не только прогрессирования фиброза, но и устойчивости к специфической противовирусной терапии. Кроме того, стеатоз ассоциирован с увеличением частоты гепатоцеллюлярной карциномы.

Частота встречаемости СП при хроническом гепатите С, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 70%. При этом риск развития стеатоза печени у больных с генотипами HCV 1,2,4 ассоциирован с метаболическими факторами, такими как ИМТ, висцеральное ожирение, уровень триглицеридов, возрастом и инсулинорезистентностью, в то время как факторами риска развития стеатоза при 3 генотипе является высокий уровень HCV RNA, липопротеины низкой плотности и индекс активности по Metavir [15,16,17].

По данным исследования, проведенного Adinolfi LE, Gambardella M et al, наличие стеатоза достоверно ассоциировано с наличием 3 генотипа, выраженность стеатоза коррелирует с вирусемией. Отмечена редукция стеатоза по результатам гистологического исследования у пациентов с УВО, однако у пациентов с ХГС и НАСГ, болезнь печени может прогрессировать несмотря на достижение УВО [18].

Французскими учёными было проведе-

но крупномасштабное проспективное когортное исследование у пациентов с хроническим гепатитом С, направленное на выявление связи между инсулинорезистентностью и генотипами вируса гепатита С, уровнем РНК вируса в плазме (т.е. вирусной нагрузкой) и стадией фиброза печени [19]. В исследовании приняли участие 600 последовательных пациентов (600 пациентов с хроническим гепатитом С и 100 пациентов с хроническим гепатитом В), оценка состояния которых проводилась в день взятия биопсии печени.

Инсулинорезистентность была выявлена у 150 из 462 пациентов (32,4%) с хроническим гепатитом С, не страдающих сахарным диабетом. В этой группе инсулинорезистентность была связана с метаболическим синдромом, генотипами 1 и 4, выраженными фиброзными изменениями в печени, жировым гепатозом и возрастом старше 40 лет.

Среди 145 пациентов с хроническим гепатитом С без метаболического синдрома или выраженного фиброза, инсулинорезистентность была выявлена у 22 человек (15%). Инсулинорезистентность была также связана с генотипами вируса гепатита С 1 и 4, высоким уровнем РНК вируса гепатита С в сыворотке и средне-тяжёлыми и тяжёлыми изменениями в печени.

Инсулинорезистентность чаще отмечалась при хроническом гепатите С (35%), чем в группе пациентов с хроническим гепатитом В. Все параметры, связанные с инсулинорезистентностью, были достоверно выше у пациентов с гепатитом С ( $p < 0,001$ ).

Как показало проведённое исследование, определение инсулинорезистентности следует включить в перечень рутинных процедур при ведении пациентов с хроническим гепатитом С.

Высказываются противоречивые мнения о причинно-следственных связях между отдельными компонентами метаболического синдрома. Наиболее распространена точка зрения о роли инсулинорезистентности как механизма, запускающего весь каскад метаболически взаимосвязанных нарушений. Инсулинорезистентность – состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем в норме, для реализации его биологических эффектов или состояния, при котором нормальное содержание инсулина не обеспечивает его метаболические функции [20]. Количественная оценка степени выраженности инсулинорезистентности проводится с использованием Homeostasis Model Assessment или НОМА-индекса. НОМА – индекс =  $\text{инсулин натощак (мМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (моль/л)} / 22,5$ . НОМА-индекс в норме у здоровых людей должен быть менее 2,77 [21].

Хроническая HCV-инфекция, по последним данным, ассоциирована с увели-

чением частоты развития сахарного диабета 2-го типа и инсулинорезистентности. Так, при ХГС у лиц старше 40 лет риск СД 2 типа в 3 раза выше, чем у HCV-негативных больных (Mehta 2000). Кроме того, СД типа 2 чаще наблюдается среди пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени по сравнению с популяцией пациентов, имеющих цирроз печени иной этиологии [22]. Это обусловлено как прямым действием белков вирусной природы, так и опосредованным влиянием воспаления, вызванного HCV-инфекцией, что приводит к выработке таких медиаторов инсулинорезистентности, как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ). Продемонстрировано, что белки 1-го и 3-го генотипов HCV взаимодействуют с инсулиновыми рецепторами, определяя прямое влияние вируса С на развитие инсулинорезистентности [23].

Ретроспективный анализ исследования 1117 пациентов с хроническим вирусным гепатитом продемонстрировал, что частота встречаемости СД типа 2 при HCV-инфекции составила 22 %, в то время как при HBV-инфекции только 12 % [24]. В метаанализе Mehta 2003 г. было выявлено, что за 9-летний период наблюдения риск СД 2 типа в 12 раз выше у HCV-позитивных больных. Мультивариантный анализ показал, что HCV-инфекция может рассматриваться как независимый предиктор развития СД типа 2, а во многих нормативных документах национальных гепатологических ассоциаций СД типа 2 рассматривается как одно из внепеченочных проявлений хронического гепатита С (ХГС). В последующих исследованиях также была подтверждена взаимосвязь HCV-инфекции с частотой развития СД типа 2. Так, например, в когортном исследовании 594 пациентов с СД типа 2 и 377 пациентов с различного рода патологией щитовидной железы было выявлено, что 5 % пациентов с СД типа 2 инфицированы HCV, а в контрольной группе этот показатель не превышал 1,3 %. При этом, HCV 2a генотипа выявлялся у 21 % пациентов с СД типа 2 и HCV-инфекцией и только в 3 % случаев в контрольной группе, что может свидетельствовать в пользу диабетогенного действия специфических сиквентов HCV [25]. Также III Национальным обществом по изучению Здоровья и Питания в США (NANHES - III) на большом популяционном материале было проведено исследование, которое продемонстрировало, что среди пациентов после 40 лет с HCV-инфекцией СД типа 2 встречается в три раза чаще, чем в аналогичной категории населения без HCV-инфекции [26]. Подобные результаты получены и другими исследователями, в т. ч. на материале с трансплантированной печенью.

Эту взаимосвязь HCV-инфекции с СД типа 2 можно рассматривать с двух позиций: с одной стороны, СД типа 2 у пациентов с HCV-инфекцией может быть

симптомом продвинутой стадии болезни (цирроз печени), с другой – HCV-инфекция действительно чаще встречается у пациентов с СД типа 2, но только в силу того, что такие больные зачастую госпитализируются, им проводят различного рода инвазивные медицинские манипуляции, что и сопряжено с инфицированием HCV [27].

В этой связи чрезвычайно интересными оказались данные по исследованию метаболизма глюкозы у пациентов с ХГС на ранних стадиях заболевания. Нуї J.M. и соавт. показали, что 121 пациент с HCV-инфекцией и степенью фиброза от 0 до I имели достоверно более высокие показатели значений НОМА-теста по сравнению со 137 добровольцами-волонтерами, сравнимыми по полу, возрасту, индексу массы тела и толщине жировой складки. Представленные данные действительно позволяют предполагать, что HCV может индуцировать развитие ИР уже на ранних сроках болезни и отчасти утверждать, что реализация данного феномена связана с определенными «диабетогенными» сиквенсами вируса.

До последнего времени достаточно трудно было исследовать взаимосвязь между степенью ИР и уровнем вирусной нагрузки HCV RNA. До сих пор до конца не установлено, ведет ли напрямую интенсивность репликации HCV к ИР, или, наоборот, гиперинсулинемия усиливает репликацию вируса. В одной из экспериментальных работ продемонстрировано, что сам факт гиперинсулинемии приводит к усилению репликации HCV *in vitro* [28]. Такое отсутствие корреляции между степенью ИР и интенсивностью вирусной репликации отчасти может объясняться тем, что жировая подкожная ткань и скелетные мышцы, являющиеся основным патогенетическим субстратом реализации ИР, не инфицируются HCV или во всяком случае значительно «менее инфицируются», нежели печень.

Классическая противовирусная терапия ХГС - еще один пример, свидетельствующий о наличии неслучайной ассоциации между HCV и развитием ИР. Romero-Gomez M. и соавт. показали, что чувствительность к инсулину может значительно и достоверно улучшаться у пациентов, достигших клиренса HCV RNA, в то время как у пациентов с сохраняющейся репликацией вируса чувствительность к инсулину не меняется, несмотря на сопутствующее снижение индекса массы тела в процессе интерферонотерапии [29]. Позже были проведены другие аналогичные исследования со схожими результатами [30]. Экспериментальные данные показали, что HCV напрямую может влиять на инсулиновый каскад реакций, угнетая инсулиновый рецепторный субстрат-1 и -2 [31], а также воздействуя на функциональную активность и экспрессию рецепторов посредством повышения уровня таких провоспалительных

цитоклинов, как фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) [32], или посредством нарушения пострецепторных механизмов [33]. Knobler H. продемонстрировал, что пациенты с продвинутой морфологической стадией HCV-гепатита имеют достоверно более высокую внутрипеченочную готовность к TNF-альфа-ответу и более высокий риск развития СД типа 2 [34]. У пациентов с За генотипом вируса HCV может вмешиваться во внутрипеченочный инсулиновый каскад посредством подавления пероксисомального гамма-рецептора активации-пролиферации [35]. В то же время остается не до конца решенным вопрос о том, характерна ли ИР для всех генотипов HCV, или она все же квазиспецифична. Ответ на этот вопрос очень важен для врачей, так как от этого будет зависеть выбор тактики лечения.

Прямая корреляция между степенью репликации вируса и СП у пациентов с ХГС продемонстрирована как в клинических, так и в экспериментальных работах [36]. Экспериментальные данные, в частности, показали, что основные механизмы СП реализуются, в конечном счете, путем аккумуляции триглицеридов печеночной клеткой [37]. Данный феномен наблюдается в основном у пациентов с За генотипом HCV. В этой категории пациентов отмечено увеличение рецепторного пула липопротеидов низкой плотности и триглицеридов, что может рассматриваться как HCV-специфический пул рецепторов (наподобие CD81-рецепторов для многих вирусов), а также как нарушение функциональной активности печеночного микросомального триглицерид-трансферного протеина. Более того, HCV может нарушать функцию сигнального стероидсвязывающего протеина (SREBP-1c) [38]. SREBP-1c-белок занимает центральное звено в реализации инсулинового каскада, а также принимает участие в регуляции *de novo* липогенеза и ингибировании бета-окисления - двух факторов, ведущих к накоплению триглицеридов в гепатоцитах. В то же время стимуляция SREBP-1c-белка *in vitro* может вести к усилению репликации HCV [39].

Вирусиндуцированный СП может достаточно часто сочетаться с жировой болезнью печени. По-видимому, у пациентов с ХГС, инфицированных HCV не За генотипа и не злоупотребляющих алкоголем, СП, выявляемый при биопсии, связан большей частью с МС (гиперинсулинемией и избыточной массой тела) [40]. Такой стеатоз, как правило, не претерпевает никаких изменений в процессе противовирусной терапии, даже полностью успешной [41,42], и напрямую коррелирует с индексом массы тела [43]. В то же время около 30 % пациентов с СП и инфицированные HCV не За генотипа имеют нормальный индекс массы тела и НОМА-тест [44]. Подобные данные могут свидетельствовать о наличии иных

механизмов развития СП у пациентов с гепатитом С, в частности, обсуждается генетический полиморфизм некоторых генов-кандидатов, приводящих, например, к развитию гипергомоцистемии [45].

СП у пациентов с ХГС ассоциирован с усилением фиброгенеза [46, 47]. В некоторых работах продемонстрирована генотипспецифическая ассоциация между выраженностью стеатоза и фиброза, однако результаты этих исследований нельзя назвать абсолютно корректными в силу их разнородного дизайна [48,49]. ИР известна также как важный патогенетический фактор развития фиброза, однако относительная взаимосвязь между стеатозом, ИР и фиброзом не получила бесспорного признания. Недавно опубликованный мета-анализ исследования 3068 пациентов, привлеченных из десяти гепатологических центров Европы (Великобритании, Италии, Испании, Франции, Германии), продемонстрировал, что стеатоз и диабет являются абсолютно независимыми предикторами развития фиброза у пациентов с 1 генотипом HCV [49]. Более того, был выявлен один чрезвычайно важный феномен: если ИР у пациента с ХГС наблюдается на ранних стадиях его течения, то дополнительный анализ логистического регресса не выявляет взаимосвязи между стеатозом и степенью выраженности фиброза [50]. Проведенные в последующем солидные эпидемиологические исследования показали, что СД типа 2 и/или ИР являются значительным и независимым фактором развития печеночного фиброза у различных категорий пациентов, а у пациентов с ХГС приводит к достоверно более быстрому прогрессированию фиброза по сравнению с пациентами без ИР или диабета [51]. В то же время необходимо понимать, что прямая зависимость между ИР и степенью выраженности фиброза может быть опосредована через паренхиматозное воспаление [52].

Роль цитокинового баланса у пациентов с ХГС, ИР и стеатозом нуждается в детальном изучении. МС можно рассматривать как состояние реализации цитокинового каскада у данной категории пациентов, где печень становится одним из центров органопатологии под воздействием провоспалительного пула цитокинов, продуцируемых адипоцитами. Среди биологически активных соединений, возникающих в результате реализации цитокинового каскада у данной категории пациентов, центральное место занимает лептин [53]. В недавно опубликованных работах показано, что лептин раньше, чем инсулин и триглицериды (при гиперинсулинемии/триглицеридемии), может стимулировать сателлитные клетки печени к повышенному синтезу ростовых факторов [54]. С другой стороны, уменьшение концентрации адипонектина в сыворотке крови может снижать защиту

печеночных клеток от профиброгенных стимулов [55], а у большинства пациентов с ХГС в сочетании со СП практически всегда выявляется гипoadипонектиемия [56].

Приблизительно с 1996 г., когда была дана детальная характеристика прогностических факторов достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов с ХГС, стеатоз стал рассматриваться как некий неблагоприятный фон [57]. Впоследствии данное предположение было подтверждено многочисленными клиническими и экспериментальными работами [26]. Особенно ярко негативное влияние стеатоза на достижение устойчивого вирусологического ответа продемонстрировано у пациентов с HCV не 3a генотипа и проявлениями гиперинсулинемии. В этой группе пациентов были получены данные о наличии тесной обратной корреляционной связи между частотой достижения вирусологического ответа и результатами НОМА-теста. Косвенным доказательством этого могут служить и результаты противовирусной терапии ХГС у afro-американцев, где в популяции значительно чаще выявляются MC (гиперинсулинемия и висцеральное ожирение) и достоверно более высокие значения уровней провоспалительных цитокинов, в частности TNF-альфа [58]. Молекулярные механизмы взаимодействия между ИР и результатами противовирусной терапии ХГС альфа-интерфероном продолжают интенсивно изучаться. Пациенты, у которых не был достигнут устойчивый вирусологический ответ, имеют достоверно больший внутривисцеральный уровень представления рецепторного пула супрессора цитокинового сигнала-3 (SOCS-3). SOCS-3 обладает возможностью промоции (продвижения) протеосомальной деградации IRS-1 (инсулинового рецептора субстрата-1) [59]. Супрессоры семейства SOCS являются также физиологическими ингибиторами STAT-1 (ключевого рецептора, вовлеченного в реализацию физиологического ответа на альфа-интерферон), воздействуя на реакцию Туг-фосфорилирования [60]. Таким образом, вполне жизнеспособной может быть прямая (субсеквенальная) стимуляция HCV SOCS-семейства, изменяющая физиологический ответ на альфа-интерферон и инсулин.

Медикаментозная терапия при MC имеет свои особенности. Так, гипотензивные препараты, назначаемые при MC, должны не только эффективно снижать давление, но и быть метаболически нейтральными, не усугубляя уже имеющуюся дислипидемию. Лекарственные препараты, влияющие на углеводный обмен, в случае MC должны назначаться не только при наличии СД типа 2, но и при менее тяжелых, обратимых нарушениях углеводного обмена. Гиперинсулинемия требует агрессивной терапевтической тактики. Имеются данные о наличии осложне-

ний, характерных для СД, уже на стадии НТГ. Полагают, что это связано с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии. Патогенетически обосновано применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность, – бигуаниды (метформин), инсулиносенситайзеры (глитазоны) [61].

В 2009 году было во Франции было проведено исследование по изучению эффективности применения розиглитазона при НАСГ [V. Ratziu, F. Charlotte et al]. В ходе исследования было выявлено, что розиглитазон оказывает существенный антистеатогенный эффект при назначении в течение первого года, однако не приносит дополнительной пользы при более длительном назначении. Длительное назначение розиглитазона не улучшает характеристик повреждения печени, включая фиброз, несмотря на сохраняющееся положительное влияние по воздействию на чувствительность к инсулину и уровень трансаминаз. Это свидетельствует о том, что улучшение чувствительности к инсулину не способствует уменьшению повреждения печени и что должны быть исследованы дополнительные цели терапии.

Многим больным с MC требуется коррекция атерогенной дислипидемии и парралельная терапия НАСГ. Совместное применение статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) обосновано в качестве гипополипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени и желчевыводящих путей, при НАСГ, желчно-каменной болезни и дислипидемии у лиц с MC.

Назначение одного ПЕГ-ИФНа или в комбинации с противовирусными средствами улучшает результаты лечения хронического гепатита С, но оказывается не очень эффективным у некоторых пациентов, особенно с вирусом гепатита С с генотипом 1 и высокой вирусной нагрузкой или циррозом печени. У данных пациентов эффективным оказывается лечение, направленное на уменьшение воспаления в печени и фиброза. Так, в 2009 году исследователи (Shuichi Sato, Tatsuya Miyake et al) оценили эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) по уровню печеночных ферментов в сыворотке крови у пациентов с хроническим гепатитом С или с компенсированным циррозом печени на фоне HCV-инфекции. Наблюдалось значительное уменьшение уровня АЛТ, АСТ и ГГТП при назначении УДХК в дозе 900 мг по сравнению с 600 мг. Таким образом, увеличение дозы УДХК до 900 мг/д оказалось эффективным средством для снижения уровня АЛТ, АСТ и ГГТП. Побочные эффекты были зарегистрированы только у 3 пациентов (9.4 % случаев), но ни один из ПЭ не повлиял на комплаенс по приему УДХК.

Данные результаты позволяют высказывать предположение о том, что пациентам

с HCV и генотипом 1 и высокой вирусной нагрузкой или циррозом печени может оказаться полезным назначение УДХК. Кроме того, в данном исследовании было продемонстрировано, что повышение дозы УДХК от 600 мг/д до 900 мг/д улучшает биохимию печени, включая АЛТ, АСТ и ГГТП за 6 месяцев. Авторы предположили, что это может привести к подавлению фиброза у пациентов с HCV-инфекцией и что УДХК безопасна в такой дозе.

В 2007 году было проведено другое крупное мультицентровое двойное, слепое исследование по применению УДХК у пациентов с хроническим гепатитом С. Комбинация пегилированного ИФНа и рибавирина используется для лечения хронической HCV-инфекции, однако устойчивый вирусологический ответ достигается примерно у 50% пациентов с генотипом 1b. Поэтому исследователи решили оценить использование УДХК по сывороточным биомаркерам в качестве возможного лечения у неответчиков на терапию ИФНами. И хотя эффекты УДХК на прогрессию фиброза не были установлены, была выявлена тесная взаимосвязь между уровнями АЛТ и прогрессией фиброза, что навело исследователей на мысль о том, что снижение уровня сывороточной АЛТ связано с замедлением прогрессии фиброза.

Так, было выявлено, что при естественном течении HCV-инфекции у пациентов с нормальными уровнями сывороточных аминотрансфераз наблюдалась медленная прогрессия фиброза и меньшая частота встречаемости гепатоцеллюлярной карциномы.

При многомерном анализе было выявлено, что риск развития ГЦК после лечения ИФНОм с отрицательным вирусологическим ответом, составил 0.26, 0.36 и 0.91 у пациентов с нормальными уровнями АЛТ, умеренным повышением (менее 2 норм) и значительным повышением, соответственно, по сравнению с пациентами, которые не получали лечение.

Скорее всего это связано с тем, что УДХК снижает уровень АЛТ, что приводит к снижению риска развития ГЦК. В ретроспективном исследовании было показано, что ГЦК развивается в течение 5 лет от начала возникновения HCV-опосредованного раннего цирроза печени у 10 из 56 пациентов (18 %), которые получали УДХК и у 18 из 46 пациентов (39 %), кто не получал.

Интересно, что уровни АЛТ были почти одинаковыми в этих двух группах, возможно потому что УДХК, вероятно, была изначально назначена пациентам с высоким базальным уровнем АЛТ.

Хотя эти данные были получены из нерандомизированного, ретроспективного исследования, в нем было высказано предположение о том, что УДХК обладает онкопротективными свойствами независимо от снижения уровня АЛТ.

В крупномасштабном, двойном слепом исследовании было доказано, что УДХК в дозе 600 мг/день оказалась оптимальной для снижения уровня АЛТ и АСТ сыворотки крови у пациентов с HCV-инфекцией без развития серьезных побочных эффектов.

УДХК в дозе 900 мг/день приводит к дополнительному уменьшению уровня сывороточной ГГТП, и, следовательно, более предпочтительна у пациентов с преобладающим поражением желчных путей.

Среди представленных на рынке препаратов УДХК обращает на себя внимание Урсолизин от компании «Сонафарм». Какие аргументы говорят в пользу этого лекарственного средства?

Урсолизин — препарат УДХК производства «Magis Farmaceutici S.p.A., Brescia», Италия. При его изготовлении используется субстанция фирмы «ERREGIERRE S.p.A, SAN Paolo D'Argon», Италия. Высокие гарантии качества производства субстанции и лекарственного средства обуславливают высокую эффективность и безопасность.

Урсолизин выпускается в двух дозировках — 150 и 300 мг, что облегчает подбор индивидуальной дозы для больных с разной массой тела и патологией гепатобилиарной системы.

При приеме внутрь концентрация УДХК в желчи повышается дозозависимо, достигая плато при приеме 10 мг/кг в сутки. Уровень всасывания препарата снижается по мере повышения дозы. Таким образом, превышение эффективной дозы УДХК не дает положительного эффекта, а приводит к напрасным затратам на лечение. Удобные дозировки Урсолизина позволяют проводить лечение с большей экономической целесообразностью благодаря возможности калибровки дозы без финансовых потерь.

Урсолизин обладает такими эффектами: холеретический, цитопротекторный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический, что зачастую позволяет избежать полипрагмазии и делает лечение более безопасным и доступным. Это очень важно для пациентов, вынужденных длительное время (а иногда и пожизненно) принимать гепатопротекторные препараты.

Перечисленные механизмы действия УДХК определяют разнообразие нозологических форм, в лечении которых это вещество применяют: хронический активный гепатит, острый гепатит, токсическое (в том числе алкогольное, медикаментозное) поражение печени с холестатическим синдромом — продолжительное лечение в суточной дозе 10–15 мг/кг, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный холангит, первичный склерозирующий холангит — назначают как можно раньше, терапия зачастую пожизненная. УДХК достоверно увеличивает

продолжительность жизни пациентов без трансплантации печени, профилактики поражений печени во время использования гормональных контрацептивов и цитостатиков, а также препаратов, негативно влияющих на реологию желчи.

Высокая эффективность, качество и доступность Урсолизина, удобство дозирования (с возможностью гибкой индивидуальной калибровки) обеспечивают адекватную продолжительность терапии и высокую приверженность лечению, что при тяжелых заболеваниях печени очень часто означает жизнь пациента!

## Литература

1. *Метаболический синдром*. Под ред. Г.Е. Поимберга. М.: МЕА-пресс-информ, 2007.
2. Корнеева О.Н., Арапкина О.М. Патогенетические взаимосвязи артериальной гипертензии и инсулинорезистентности. *Рос. кардиологич. журн.* 2006; 5 (61): 100–3.
3. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world - wide definition. A Consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diab Med* 2006; 23: 469-80.
4. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473–81.
5. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–8.
6. Marceau P, Biron S, Hould F-S et al. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1513–7
7. Bronning J, Szczepaniak L, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40 (6): 1387–95.
8. Корнеева О.Н., Арапкина О.М., Буверов А.О., Певашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клинич. персп. гастроэнтерол., гепатол.* 2005; 4: 24–7.
9. Корнеева О.Н., Арапкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Рос. журн. Гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* (Прил. 29). 2007; 17 (1): 65.
10. Nabum Mendez-Sanchez, Marco Arrese et al. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver intern* 2007; 27 (4): 423–33.
11. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика. *Лечение / Сучасна гастроентерологія, —2004 р.— № 6 (20)—С 25–29*
12. Valenti L. et al. Tumor necrosis factor—a promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:274–80.
13. Poynard T. et al. 2000. Natural history of HCV infection. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 14:211–228.
14. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis: Definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3–16.
15. Fartoux L, et al. *Gut.* 2005;54:1003-1008.
16. Rubbia-Brandt L, et al. *Gut.* 2004;53:406-412. *Monto A, et al. Hepatology.* 2002;36:729-736.
17. Adinolfi LE, et al. *Hepatology.* 2001;33:1358-1364.
18. Church TS, Kuk JL, Ross R, et al. *Gastroenterology* 2006; 130:2023-2030.
18. Claire Z. Larter, Geoffrey C. Farrell Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? *Journal of Hepatology Volume 44, Issue 2, Pages 253–261 (February 2006)*
19. *Gastroenterology* 2008;134:416-423.
20. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world - wide definition. A Consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diab Med* 2006; 23: 469-80.
21. Bugianesi E, McColough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 987-1000.
22. Konrad T, Zenzem S, Vicini P et al. Evaluation

of factors controlling glu cose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J. Clin Invest* 2000; 30: 11-21.

23. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Patol* 2004; 165: 1499-08.

24. Sbintani Y, Fujie H, Miyoshi H et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126: 840-48.

25. Aytug S, Reich D, Sapiro LE et al. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2003; 38: 1384-92

26. Knobler H, Schatter A. TNF-a , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad. *QJ Med* 2005; 98: 1-6.

27. De Gottardi A, Pazienza V, Pugnale P et al. Peroxisome proliferators-activated receptor-alpha and-gamma mRNA levels are reduced in chronic hepatitis C with steatosis and genotype 3 infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 107-14.

28. Mugzi A, Rubbia-Brandt L, Leandro G et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients. *J. Hepatology* 2005; 42: 39-44.

29. Rubbia-Brandt L, Quardi R, Abid k et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J.Hepatology* 2000; 33: 106-15.

30. Asselab T, Rubbia-Brandt L, Marcellin P et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Why does it really matter? *Gut* 2006; 55: 123-30.

31. Moriya K, Yotsuyanagi H, Sbintani Y et al. Hepatitis C virus core protein induced hepatic steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997; 78: 1527-31.

32. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J.* 2002; 130: 1661-69.

33. Abid K, Pazienza V, De Gottardi A et al. An in vitro model of hepatitis C virus genotype 3a-associated triglycerides accumulation. *J. Hepatology* 2005; 42: 744-51.

34. Mirandola S, Realdon S, Iqbal J et al. Liver microsomal triglyceride transfer protein is involved in hepatitis C liver steatosis. *Gastroenterology* 2006; 130: 1661-69.

35. Su A., Pezacki JP, Wodicka L et al. Genomic analysis of the host response to hepatitis C virus infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15699.

36. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A et al. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotypes and visceral obesity. *Hepatology* 2002; 33: 1358-64.

37. Kumar D, Farrell GC, Fung C et al. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes. Genotype-specific reversal of hepatic steatosis after sustained response to antiviral therapy. *Hepatology* 2002; 36: 1266-72.

38. Poynard T, Ratzin V, McHutchinson J et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alpha-2b and ribavirin on steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 75-85

39. Adinolfi LE, Ingrosso D, Cesaro G et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2005; 41: 995-1003.

40. Hourigan LF, McDonald GA, Purdie D et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999; 29: 1215-19.

41. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guechot J et al. Insulin resistance in a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut* 2005; 54: 1003-08.

42. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype-specific way. *Gut* 2004; 53: 406-12.

43. Castera L, Hezoda C, Roudot-Thoraval F et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003; 52: 288-92.

44. Westin J, Nordlinder H, Lagging M et al. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C

- virus genotype 3 infected patients. *J. Hepatology* 2002; 37: 837-42.
45. Patton HM, Patel K, Behling C et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J. Hepatology* 2004; 40: 484-90.
46. Leandro G, Magnia A, Hui J et al. The relationship between hepatic steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006; 130: 1636-42.
47. Ratzju V, Munteanu M, Carlotte F et al. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C. *J. Hepatology* 2003; 39: 1049-55.
48. Hickman JJ, Powell EE, Prince JB et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy. *J. Hepatology* 2003; 39: 1042-48.
49. Asselab T, Boyer N, Guimont MC et al. Liver fibrosis is not associated with steatosis but with necroinflammation in French patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 1638-43.
50. Piche T, Gelsi E, Schneider SM et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 434-39.
51. Romero-Gomez M, Sanchez-Munoz D, Cruz M et al. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C. *Gut* 2003; 52: 915.
52. Hora C, Negro F, Rubbi-Brandt L et al. Is connective tissue growth factor (CTGF) the missing link between steatosis, insulin resistance and fibrosis in patients with chronic hepatitis C? *J. Hepatology* 2006; 44: S199.
53. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, et al. Enhanced carbon tetrachloride - induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003; 125: 1796-07.
54. Petit JM, Minello A, Jooste V et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus - infected patients. *J. Clin Endocrinol metab* 2005; 90: 2240-43.
55. Ziol M, Nhieu JT, Roudo-Thoraval F et al. A histopathological study of the effects of 6-month versus 12-month interferon-alpha-2b therapy in chronic hepatitis C. *J. Hepatology* 1996; 25: 833-841.
56. Heathcote J. Weighty issues in hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 7-8.
57. Larrea E, Garcia N, Qian C et al. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis. *Hepatology* 1999; 23: 210-17.
58. Walsh MJ, Jonson Jr, Richardson MM et al. Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, genotype 1. *Gut* 2006; 55: 529-35.
59. Gadina M, Hilton D, Jonston JA et al. Signalling by type I and II cytokine receptors: ten year after. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 363-73.
60. Hickman JJ, Clouston AD, MacDonald GA et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51: 89-94.
61. Marchesini G, Brizzi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatobepatitis. *Lancet* 2001; 358: 893-4.

## Інсулінорезистентність та гепатит С

І.Л. Клярітська, О.В. Максимова

У статті представлені сучасні погляди на проблему метаболічного синдрому та інсулінорезистентності як його головного патогенетичного механізму. Наведені дані про взаємозв'язок між метаболічним синдромом, стеатозом, цукровим діабетом 2 типу та HCV-інфекцією. Описані принципи лікування метаболічного синдрому, розглянута можливість використання урсодезоксихолевої кислоти в стратегіях противірусної терапії.

## Insulinresistance and hepatitis C

I.L. Klyaritskaya, E.V. Maksimova

The modern view at a problem of metabolic syndrome and insulinresistance as a main pathogenic mechanism of it are presented in the article. Data of interaction of metabolic syndrome, steatosis and diabetes mellitus type 2 with HCV-infection are introduced. Principles of treatment of metabolic syndrome are described, possibility of application of ursodeoxicholic acid in strategies of antiviral therapy.