



СПбГМУ  
им. И.П. Павлова,  
кафедра инфекционных  
болезней и эпидемиологии  
с курсом ВИЧ-медицины

# Хроническая HCV-инфекция и инсулинорезистентность

К.х.н. Т.В. АНТОНОВА, М.А. РОМАНОВА

*Вирусный гепатит С продолжает оставаться одной из глобальных проблем современного здравоохранения. По расчетным данным, в мире число инфицированных достигает 500 млн человек. К клиническим особенностям гепатита С в первую очередь следует отнести высокую частоту хронизации (85%), что обеспечивает неуклонное увеличение числа больных хронической инфекцией. Другой особенностью заболевания является длительное субклиническое или малосимптомное его течение при одновременном прогрессировании патоморфологических изменений в ткани печени с исходом в цирроз печени. Вследствие этого нередко гепатит С впервые диагностируется на далеко зашедших стадиях, иногда в дебюте декомпенсации на цирротической стадии заболевания.*

Эти обстоятельства объясняют пристальное внимание исследователей к механизмам развития инфекционного процесса и, в частности, инициации и прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС), что имеет большое значение для клинической практики. В настоящее время уже установлен ряд факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, среди которых выделяют возраст больных (старше 40 лет), длительность инфекции, мужской пол, генотип вируса (генотип 1) и употребление алкоголя [1]. Повышенный интерес представляют характеристики макроорганизма, которые могут оказывать влияние на темпы развития инфекционного процесса, имеют патогенетическое значение в формировании и прогрессии фиброза печени.

В этой связи в последнее время широко обсуждается наличие инсулинорезистентности при хронической HCV-инфекции, которая характеризуется метаболическими нарушениями со снижением реакции инсулинчувствительных тканей на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность определяют также как состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем в норме, для реализации его биологических эффектов. Инсулинорезистентность рассматривается как основа такого широко распространенного в популяции патологического состояния, как метаболический синдром, который характеризуется сочетанием ожирения, пограничной гипергликемии натощак, артериальной ги-

пертензии и дислипотеидемии. Показано, что именно инсулинорезистентность при метаболическом синдроме имеет существенно более тесную связь с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем другие отдельные его компоненты (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипотеидемия) [2]. При этом данные о встречаемости метаболического синдрома у пациентов с хронической HCV-инфекцией неоднозначны. Имеются сведения о более частом, примерно в 25% случаев, обнаружении метаболического синдрома при ХГС в сравнении с 22% случаев в популяционных исследованиях, проведенных на Среднем Западе США [3].

Очевидно, что сочетание ХГС с инсулинорезистентностью может быть следствием сопутствующего метаболического синдрома. В этих случаях инсулинорезистентность у больных ХГС обусловлена имеющимися у пациента метаболическими нарушениями, как предшествующими, так и сопутствующими инфекции. В первую очередь это касается наличия висцерального (абдоминального) ожирения. Известно, что абдоминальное ожирение имеет прямое отношение к развитию инсулинорезистентности. Так, висцеральная жировая ткань (при абдоминальном ожирении) является активно функционирующим эндокринным и паракринным органом, вырабатывающим гормоны адипоцитокнины и провос-



палительные цитокины. Избыток жировой ткани приводит к развитию дисбаланса адипоцитокинов (в частности, увеличению содержания лептина, адипсина, резистина, снижению адонектина), увеличению синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, что приводит к снижению чувствительности периферических тканей к инсулину. Кроме того, известно, что адипоцитокины воздействуют на процессы фиброгенеза в печени (лептин активирует коллагенсинтезирующие клетки печени, адипонектин ингибирует фиброгенез) [4, 5, 6, 7].

Не меньший интерес представляет другой, специфический для гепатита С механизм развития резистентности к инсулину. Убедительно доказана ее непосредственная связь с инфицированием вирусом гепатита С и развитием гепатита – это так называемая вирусная инсулинорезистентность [8, 9, 10, 11, 12].

«Вирусная» инсулинорезистентность обусловлена прямым и опосредованным (через провоспалительные цитокины) действием вируса на инсулиновый каскад. Вирус непосредственно угнетает инсулиновый рецепторный субстрат-1 и -2, провоспалительные цитокины подавляют тирозинкиназное фосфорилирование инсулиновых рецепторов и функции генов, кодирующих белки инсулинового каскада [13, 14]. Подтверждением участия вируса в развитии инсулинорезистентности при ХГС служат наблюдения, свидетельствующие о повышении чувствительности к инсулину на фоне успешной противовирусной терапии (у больных с устойчивым ответом на лечение) и сохранении инсулинорезистентности при отсутствии элиминации вируса [15].

Инсулинорезистентность (как вирусиндуцированная, так и метаболическая) приводит к развитию гиперинсулинемии, которая является важным аспектом формирования фиброза печени. Гиперинсулинемия стимулирует синтез внеклеточного матрикса

звездчатыми клетками, что приводит к прогрессированию процессов фиброгенеза [16]. Эти данные свидетельствуют о важной роли инсулинорезистентности при ХГС как фактора, влияющего на течение патологического процесса.

Кроме того, гиперинсулинемия как следствие инсулинорезистентности нарушает метаболизм липидов в гепатоците и, следовательно, способствует формированию стеатоза и стеатогепатита, с повышением риска развития сахарного диабета.

Высокая частота развития сахарного диабета 2 типа и стеатоза печени при хронической HCV-инфекции подтверждена крупномасштабными исследованиями [17, 18, 19]. Важными для понимания роли инфекции являются результаты исследования J. M. Nui и соавт., которые подтвердили развитие инсулинорезистентности у больных ХГС уже на ранних стадиях заболевания (при отсутствии или слабо выраженном фиброзе печени) с одновременным повышением в крови уровня инсулина и С-пептида, что расценивалось авторами как возможное «вирусное» потенцирование сахарного диабета [20].

Стеатоз печени в последние годы стали рассматривать как фактор прогрессирования ХГС. Важно понимать, что при стеатозе печени включаются механизмы формирования фиброза, в развитии которого ключевая роль отводится окислительному стрессу, что открывает возможности для фармакологической коррекции. Известна высокая частота обнаружения стеатоза печени при ХГС (от 30 до 80%), особенно при инфицировании вирусом генотипа 3 [21, 22, 23].

Как и в случае инсулинорезистентности, пути формирования стеатоза печени при ХГС различны: выделяют «метаболический» стеатоз и «вирусный» стеатоз, ассоциированный с генотипом 3 вируса гепатита С [10, 24, 25].

«Вирусная» природа стеатоза подтверждается отчетливой корреля-

цией между его выраженностью и степенью вирусной нагрузки (при генотипе 3 вируса) и уменьшением жировой дистрофии печени на фоне успешной противовирусной терапии.

Таким образом, определение роли различных факторов в прогрессировании ХГС и его исходов является условием разработки перспективных способов фармакологической коррекции, которые могут существенно повысить эффективность современных схем противовирусной терапии.

*Цель исследования: оценить частоту инсулинорезистентности по индексу HOMA-IR у больных ХГС и ее связь с нарушением жирового обмена.*

*При неалкогольном стеатогепатите получены положительные результаты применения препаратов альфа-липоевой кислоты, что позволяет рассматривать эту группу препаратов как средства патогенетической терапии ХГС.*

### Материалы и методы

В исследование были включены 75 больных ХГС (35 мужчин и 40 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст обследованных составил  $36,1 \pm 9,2$  лет.

Диагноз ХГС устанавливался на основании обнаружения в крови маркеров вируса: суммарных антител (HCV-Ab), РНК-HCV, а также по совокупности клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических, инструментальных данных согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994).

У 76% больных гепатит С был впервые выявлен при скрининговом обследовании на маркеры вирусного гепатита, и 24% пациентов были обследованы целенаправленно в связи с наличием каких-либо клинико-лабораторных отклонений (умеренное повышение



активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), обнаружение гепатомегалии по данным УЗИ, реже – ухудшение самочувствия в виде астеновегетативного и диспепсического синдромов).

Критериями исключения при подборе пациентов для проведения исследования были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Child-Pugh, 1973), хронические заболевания печени другой этиологии (в том числе вирусный гепатит В), хронический алкоголизм, сахарный диабет, симптоматическая артериальная гипертензия, тяжелая сопутствующая соматическая патология, а также потребление наркотических средств и ВИЧ-инфекция.

Практически у половины пациентов (44,6%) давность гепатита составила более 8 лет, у 27% – от 3 до 8 лет, у 18,9% – до 3 лет, у 9,5% продолжительность заболевания установить не удалось.

ХГС у 52,4% пациентов был обусловлен 1b генотипом ВГС, у 46% – 3a генотипом. Об активности гепатита судили по биохимическим показателям – активности АЛТ (МЕ/л) и уровню тимоловой пробы (ЕД), отражающим выраженность цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. У 20 пациентов была оценена степень фиброза печени по шкале METAVIR по результатам биопсии печени, эластографии печени и Фибромакс-теста.

У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) методом Кетле (кг/м<sup>2</sup>). Согласно критериям ожирения ВОЗ (1997), распределение пациентов по ИМТ оказалось следующим: у 36 больных ХГС (48%) масса тела была нормальной, у 31 (41,3%) обнаружена избыточная масса тела; у 6 пациентов (8,0%) диагностировано ожирение 1-й степени, у 2 (2,6%) – ожирение 2-й степени.

Наличие абдоминального ожирения устанавливали путем измерения обхвата талии в соответствии с IDF-критерием 2005 года (у мужчин > 94 см, у женщин > 80 см). На этом основании у 33 больных ХГС (44%) диагностировано абдоминальное ожирение. Уровень глюкозы в венозной крови определяли натощак ферментативным калориметрическим методом. Содержание иммунореактивного инсулина в плазме крови определяли натощак методом ИФА с использованием тест-системы DRG Insulin ELISA (США). Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-IR (D. Matthews, 1985). Показатели НОМА-IR ≥ 2,27 свидетельствовали о наличии инсулинорезистентности.

## Результаты исследования и обсуждение

Инсулинорезистентность (НОМА-IR ≥ 2,27) диагностирована у 27 (36,0%) больных ХГС. Результаты анализа значений НОМА-IR и частоты выявления инсулинорезистентности в зависимости от возраста пациентов,

наличия признаков нарушения жирового обмена представлены в таблице 1.

Следует отметить, что у 52% обследованных пациентов было повышение ИМТ разной степени выраженности. Как видно из данных таблицы 1, средние значения НОМА-IR были достоверно выше у больных ХГС старшей возрастной группы (старше 40 лет). Существенное повышение средних значений НОМА-IR выявлялось у пациентов с повышенным ИМТ (≥ 25 кг/м<sup>2</sup>) и наличием абдоминального ожирения. У этих пациентов частота выявления инсулинорезистентности была достоверно выше (51,5–56,4%), чем у больных без аналогичных признаков (соответственно 23,4–13,9%). Результаты корреляционного анализа подтвердили тесную связь инсулинорезистентности у больных ХГС с признаками нарушения жирового обмена. Также была получена положительная корреляция между значениями НОМА-IR и ИМТ (p < 0,01), а также НОМА-IR и объемом талии (p < 0,01).

Далее в соответствии с планом исследования проводилась оценка изменений индекса НОМА-IR и частоты выявления инсулинорезистентности в зависимости от характеристик ХГС (активности АЛТ, уровня тимоловой пробы, стадии фиброза печени, генотипа вируса).

Как известно, уровень АЛТ в крови относят к общепринятым критериям активности ХГС. У больных этот показатель может длительно не отличаться от нормы, независимо от активности вирусной инфекции и морфологических характеристик гепатита. Между тем наличие и выраженность цитолитического синдрома сохраняет значение индикатора активности гепатита у большинства пациентов ХГС.

По активности АЛТ были выделены 2 группы пациентов: с показателем в пределах нормальных колебаний (≤ 40 МЕ/л) и повышенной активностью фермента (более четырех норм ≥ 160 МЕ/л).

**Таблица 1. Величина индекса НОМА-IR и частота инсулинорезистентности у больных ХГС в зависимости от возраста, выраженности расстройств жирового обмена, генотипа вируса, степени активности гепатита и выраженности фиброза печени**

Характеристики ХГС	НОМА-IR (M ± m)	ИР (%)
Возраст пациентов, лет ≤ 39	2,00 ± 1,21	31,4
> 40	2,99 ± 2,25	43,5
	p < 0,05	p > 0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> ≤ 24,9	1,55 ± 0,65	13,9
> 25	3,02 ± 1,96	56,4
	p < 0,01	p < 0,05
Абдоминальное ожирение		
есть	1,77 ± 1,11	23,8
нет	3,00 ± 1,95	51,5
	p < 0,01	p < 0,05
Генотип HCV 1 b	2,23 ± 1,94	38,2
3 a	2,34 ± 1,39	31,0
	p > 0,05	p > 0,05
Активность АЛТ (МЕ/л)	1,92 ± 1,18	23,5
≤ 40	2,55 ± 2,30	42,9
≥ 160	P > 0,05	p > 0,05
Тимоловая проба (ЕД)	2,29 ± 1,79	33,3
J	3,62 ± 2,29	75,0
	p = 0,057	p < 0,05
Степень фиброза (шкала METAVIR)	1,90 ± 1,04	23,1
F0–F1 (n = 13)	3,47 ± 3,16	28,6
F2–F4 (n = 7)	p > 0,05	p > 0,05



По уровню тимоловой пробы также были выделены пациенты с нормальным ( $\leq 5$  ЕД) и повышенным значением показателя ( $\geq 7,5$  ЕД). По выраженности фиброза печени больные разделены на группы с отсутствием или слабовыраженным фиброзом (F0–F1) и с умеренным или выраженным фиброзом вплоть до цирроза (F2–F4).

Как следует из данных, представленных в таблице 1, различий средних величин НОМА-IR и частоты инсулинорезистентности в зависимости от генотипа вируса гепатита С обнаружено не было. У больных с признаками биохимической активности ХГС отмечалась тенденция к более высокому уровню НОМА-IR. При повышенном уровне тимоловой пробы, отражающей активность мезенхимального воспаления, инсулинорезистентность встречалась достоверно чаще. Корреляционный анализ подтвердил наличие достоверной связи между ИМТ и тимоловой пробой ( $p < 0,05$ ). При выраженном фиброзе печени имела место тенденция к более высокому значению НОМА-IR.

Учитывая связь инсулинорезистентности и нарушений жирового обмена, особый интерес представлял анализ величины НОМА-IR у 36 больных ХГС с нормальной массой тела и отсутствием абдоминального ожирения. Так, у 13,9% пациентов (5 больных) из этой группы НОМА-индекс был  $\geq 2,27$ , что указывало на наличие инсулинорезистентности. У этих же больных отмечался более высокий средний уровень активности АЛТ  $138,2 \pm 47,7$  ( $p < 0,05$ ). При этом у 4 из 5 обследованных пациентов активность основного фермента цитолиза в 3–4 раза превышала нормальный уровень.

Результаты наших исследований выявили инсулинорезистентность (по уровню НОМА-индекса  $\geq 2,27$ ) у 36% больных ХГС с минимальными клиническими проявлениями заболевания, компенсированными или субкомпенсированными функциями печени.

Также была выявлена тенденция к более активному (по биохимическим показателям) течению ХГС у больных с наличием инсулинорезистентности, что нуждается в дальнейшем изучении.

Выявленные у больных ХГС признаки инсулинорезистентности оказались связанными с нарушением жирового обмена. У 5 из 36 (14%) пациентов с ХГС без признаков абдоминального ожирения и с нормальной массой тела диагностировалась инсулинорезистентность, которая может иметь в том числе и «вирусную» природу.

У большинства пациентов инсулинорезистентность сочеталась с избыточной массой тела и/или признаками абдоминального ожирения. Данный факт позволял судить о роли сопутствующих хронической вирусной инфекции метаболических нарушений, сопровождающихся снижением чувствительности тканей к инсулину.

В отношении терапии заболевания накоплены убедительные данные о том, что инсулинорезистентность и стеатоз печени при ХГС являются независимыми предикторами низкой эффективности противовирусной терапии интерферонами [15, 26, 27]. В связи с этим возникает необходимость учитывать их наличие при ХГС для совершенствования терапевтической тактики.

Кроме этого, рассматривая имеющиеся варианты противовирусного лечения, включающие как пегелированные, так и обычные интерфероны, можно сделать вывод о необходимости оценки их влияния на инсулинорезистентность. Так, имеются примеры, свидетельствующие о меньшем воздействии на чувствительность к инсулину препаратов интерферона короткого действия, например Альтевира в стандартной дозировке по 3–5 млн ЕД 3 раза в неделю. Данный факт, безусловно, требует более детального исследования, однако указанный вариант терапии следует рассматривать как вариант выбора у па-

циентов со 2 и 3 генотипами вируса гепатита С.

Имеющийся опыт терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом, в патогенезе которого установлена существенная роль инсулинорезистентности, состоит в использовании фармакологических средств, действие которых непосредственно направлено на повышение чувствительности тканей к инсулину (снижение инсулинорезистентности).

С этой целью применяют препараты метформин (группа бигуанидов), розиглитазон и пиоглитазон (группа тиазолидиндионов) [28, 29]. Имеется небольшой опыт, свидетельствующий о возможности применения этих препаратов для коррекции инсулинорезистентности при ХГС. Накапливается информация по оценке различных схем их применения, однако убедительно обоснованные практические рекомендации пока не разработаны.

При неалкогольном стеатогепатите получены положительные результаты применения препаратов альфа-липоевой кислоты, что позволяет рассматривать эту группу препаратов как средства патогенетической терапии ХГС.

Немалый интерес также представляют фармакологические средства, оказывающие гепатопротективное действие и обеспечивающие коррекцию метаболических нарушений, которые используются для лечения метаболического синдрома. Среди них препараты урсодезоксихолевой кислоты и средства, содержащие эссенциальные фосфолипиды.

Особое значение у пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью имеет оценка темпов фиброгенеза в печени, так как наличие 2 этиологических факторов требует особого фармакологического контроля над этим процессом. В этой связи наиболее обоснованными к применению являются комбинированные лекарственные средства, включающие кроме эссенциальных фосфолипидов антифибротическую составляющую.

часть исследования



*Комбинированное лекарственное средство – препарат Фосфоглив – включает оптимальное сочетание эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты.*

*Данное лекарственное средство обладает способностью комбинированного противовирусного, мембранно-стабилизирующего и антифибротического действия на печень и может рассматриваться как вариант стандарта в терапии пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью.*

*Литература  
→ С. 80*

Из известных в современной фармакологии веществ таким действием обладает глицирризиновая кислота, которая непосред-

ственно воздействует на фагоцитоз, активность естественных киллеров крови. Кроме этого, она напрямую изменяет взаимодействие протеаз и металлопротеиназ в пространстве Диссе, меняя структуру взаимодействия клеток синусоидального компартмента. В дополнение к этому глицирризиновая кислота активирует систему мононуклерных макрофагов, обладая противовирусным эффектом и иммуномодулирующей активностью.

Полученные данные послужили основой для разработки комбинированного лекарственного средства – препарата Фосфоглив, включающего оптимальное сочетание эссенциальных фосфолипидов и глицирризиновой кислоты. Данное лекарственное средство обладает способностью комбинированного противовирусного, мембранно-

стабилизирующего и антифибротического действия на печень и может рассматриваться как вариант стандарта в терапии пациентов с ХГС и инсулинорезистентностью. Важным является тот факт, что использование Фосфоглива возможно как в варианте дополнения к противовирусному лечению, так и в виде монотерапии.

Таким образом, изучение влияния инсулинорезистентности на течение ХГС является важным аспектом в понимании процессов развития заболевания, особенно при быстрой манифестации цирроза печени. При этом все имеющиеся способы лечения и формирующиеся новые терапевтические подходы следует оценивать в том числе и по влиянию на инсулинорезистентность, как одному из показателей прогрессирования этого заболевания. ☺



## III Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням

28–30 марта 2011 года

Гостиница "Рэдиссон САС Славянская" (Москва, Площадь Европы, 2)

### Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Российская академия медицинских наук
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальное научное общество инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ

### Участие в научной программе

*Малеев Виктор Васильевич*  
Тел./факс: (495) 305-5270; 672-1069;  
e-mail: maleyev@pcr.ru

### Участие компаний в выставке и научной программе

*Макарова Татьяна Владимировна*  
Тел.: (495) 517-7055; тел./факс: 660-6004;  
e-mail: mtv@mm-agency.ru

### Научная программа Конгресса

- Организация инфекционной помощи населению Российской Федерации. Проблемы и пути их решения
- Совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями в РФ
- Современные технологии индикации и идентификации возбудителей инфекционных заболеваний
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Исходы инфекционных заболеваний и тактика реабилитации
- Перспективы совершенствования диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции
- Вопросы профилактики инфекционных заболеваний в современных условиях
- Новые технологии преподавания эпидемиологии и инфекционных болезней в высшей школе
- Региональные аспекты инфекционной патологии