

УДК 616/36-002/17-036/11:616.379-008.65]-036

**ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С  
НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЗАЛЕЖНО  
ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ**

О.В. Кулеш

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м.Київ

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, інсулінорезистентність, метаболічні розлади.

**ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ  
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ  
ИЛИ ОТСУТСТВИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**

О.В. Кулеш

В работе представлены результаты влияния инсулинорезистентности на течение хронического гепатита С в зависимости от наличия или отсутствия метаболических расстройств. Продемонстрировано, что для течения хронического гепатита С на фоне инсулинорезистентности в сочетании с метаболическим синдромом, характерными являются более выраженные клинико-лабораторные проявления заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, инсулинорезистентность, метаболические расстройства.

**COURSE OF CHRONIC HEPATITIS C WITH INSULIN RESISTANCE  
SYNDROME DEPENDING ON PRESENCE OF METABOLIC DISORDERS.**

O.V. Kuliesh

The study is dedicated of influence of insulin resistance on the clinical course of chronic hepatitis C depending of presence of metabolic disorders. The study demonstrated that for chronic hepatitis C with insulin resistance and metabolic disorders more severe clinical and laboratory manifestation of the disease are typical.

**Key words:** chronic hepatitis C, insulin resistance, metabolic disorders.

**Вступ.** Незважаючи на значні досягнення у лікуванні хронічного гепатиту С (ХГС) за останні декілька років, ХГС залишається лідером серед головних причин хронічної патології печінки. Сьогодні ВГС-інфекцію розглядають як первинну хронічну хворобу, оскільки у 75-85% інфікованих виникає хронізація. ХГС характеризується некрозапальними та фібротичними змінами паренхіми печінки з поступовим формуванням цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1]. За даними деяких експертних оцінок, інфікування вірусом гепатиту С (ВГС) в світі сягає понад 1 млрд. осіб, а кількість хворих на ХГС становить близько 200 млн. Це дає підстави розглядати таке становище як пандемію гепатиту С, яка за своїми масштабами у 4-5 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [2, 3].

Останнім часом прогностичним фактором, що може впливати на перебіг ХГС, прискорюючи формування фіброзу/цирозу печінки та знижуючи ефективність противірусної терапії (ПВТ), вважається інсулінорезистентність (ІР). Про це свідчать результати багатьох досліджень [4-7]. Слід зауважити, що ІР при ХГС набуває особливого значення і розглядається не тільки як центральна патогенетична ланка метаболічного синдрому (МС), а й вважається, що НСВ-інфекція сприяє виникненню ІР [8, 9]. Загальноновизнаним і провідним механізмом розвитку інсулінорезистентності є дисбаланс адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння – це, так звана, метаболічна інсулінорезистентність. ІР є центральною патогенетичною ланкою у розви-

тку цілого ряду патологічних станів, що входять до комплексу метаболічного синдрому [10-12]. У хворих на ХГС виявлено пряму і опосередковану (через прозапальні цитокіни) інгібуючу дію НСВ (переважно І генотипу) на інсуліновий каскад, що веде до розвитку «вірусної» інсулінорезистентності [13-16]. ІР вірусного походження в комбінації з резистентністю до інсуліну, асоційованою з МС, здатна прискорювати прогресування порушень вуглеводного обміну аж до розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II). Крім того, ряд дослідників вважають ІР та ЦД II позапечінковими проявами ХГС [8, 16, 17]. Суттєвими підставами для цього є описані випадки зворотного регресування ІР, і навіть одужання від цукрового діабету II типу на тлі успішної ПВТ [18, 19]. Проте, суперечливим залишається низка питань: чи характерна ІР для всіх генотипів ВГС, чи вона все ж таки є квазіспецифічною, чи впливає вірусне навантаження на формування та вираженість ІР. Більшість науковців вважають, що виражена ІР характерна для пацієнтів з 1 та 4 генотипами ВГС. Деякі автори не погоджуються з таким твердженням, вказуючи на більш виражену ІР при 2а генотипі вірусу, в порівнянні з 1 генотипом; а ряд дослідників взагалі не виявили асоціації між ІР та генотипом ВГС [8, 20, 21]. Незважаючи на відсутність чітких відповідей на провідні питання, поширення ХГС на фоні порушень вуглеводно-жирового обміну дає підстави припустити часте поєднання цих патологічних процесів та їх взаємний вплив. Ця проблема потребує подальшого вивчення, яке від-

крило б перспективи вдосконалення існуючих та створення нових підходів до фармакологічної корекції.

**Мета роботи:** Оцінити клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С на тлі інсулінорезистентності, залежно від наявності або відсутності метаболічного синдрому.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшло 42 пацієнти з діагнозом ХГС, з яких у 24 – виявлена ІР (I – основна група); II групу (контрольну) склали 18 пацієнтів без ІР та МС. Пацієнти основної групи були розділені на 2 підгрупи, залежно від наявності або відсутності метаболічних розладів: I-A підгрупа – 14 пацієнтів із ХГС на фоні ІР у рамках МС, I-B підгрупа – 10 пацієнтів із ХГС на фоні ІР – без МС. Групи були співставні за віком ( $37,8 \pm 1,5$ ) та статтю. Слід зауважити, що наявність ЦД I або II типу у хворих на ХГС, вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, коінфекція з ВГВ та/або ВІЛ-інфекцією, декомпенсований цироз печінки являлись критеріями виключення із дослідження. Критерієм верифікації діагнозу ХГС, окрім клініко-лабораторних ознак, була наявність в крові RNA HCV визначена методом PCR, встановлений генотип ВГС. Наявність ІР оцінювали за допомогою НОМА-індексу (НОМА-IR): рівень інсуліну натще (МО/мл)  $\times$  рівень глюкози натще (ммоль/л) / 22,5. ІР діагностували при індексі НОМА  $>2,7$ . Метаболічні розлади оцінювались відповідно до критеріїв метаболічного синдрому (МС), запропонованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я та критеріїв, запропонованих Національним

інститутом здоров'я США – АТР III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel) [22, 23].

Метаболічні розлади включали виявлення наступних критеріїв: наявність надмірної маси тіла та/чи ожиріння, що визначалось за індексом маси тіла (ІМТ); наявність артеріальної гіпертензії, яка встановлювалась при показках АТ вище 130/85 мм.рт.ст.; гіперглікемія натще  $> 6,1$  ммоль/л та/чи порушення толерантності до глюкози; тригліцеридемія  $> 1,7$  ммоль/л. Індекс маси тіла розраховувався за стандартною формулою:  $ІМТ = \text{вага, кг} / \text{ріст в м}^2$ . Надмірна маса тіла визначалась при показниках ІМТ 25,0-29,9  $\text{кг/м}^2$ , ожиріння діагностувалось при ІМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ .

Для статистичної обробки даних застосовували Microsoft Excel. Перевірка на нормальність розподілу здійснювалась за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі. Для порівняння груп використано критерій Стьюдента для кількісних показників: у випадку відхилення від нормального розподілу – критерій Манна-Уїтні; при доборі якісних ознак для аналізу таблиць спряженості використовували критерій  $\chi^2$ -квадрат та двосторонній точний критерій Фішера. Значущими у всіх випадках вважались відмінності при  $p < 0,05$ .

#### **Результати та їх обговорювання.**

При розподілі пацієнтів в залежності від генотипу ВГС було встановлено, що у хворих I-A підгрупи частіше зустрічався 3 генотип ВГС – у 10 (71,4%), 1 генотип – у 4 (28,6%); серед пацієнтів I-B підгрупи превалював 1 генотип ВГС – у 6 (60%), у 3 (30%) пацієнтів встановлено 3 генотип, а у 1 (10%) пацієнта – 2 гено-

тип ВГС. Серед пацієнтів II групи встановлено – 1 генотип у 10 (55,6%) хворих, 3 генотип у 7 (38,9%) та 2 генотип ВГС – у 1 (5,5%) хворого. Звертає на себе увагу значне переважання 3 генотипу ВГС в I-A підгрупі, на відміну від пацієнтів I-B підгрупи, де значно превалює 1 генотип ВГС. Така ІР у даної категорії хворих формується без участі метаболічних розладів, найімовірніше вона зумовлена безпосередньою дією самого вірусу, тобто має вірус-індуковану природу, що збігається із наведеними даними світової літератури [13-16].

Відсутність скарг у пацієнтів I-B підгрупи виявлена у 3 (30,0%) хворих та достовірно не відрізнялась від хворих II групи – 6 (33,3%) ( $p > 0,9$ ). У той час як клінічні прояви захворювання реєструвались частіше серед хворих I-A підгрупи, в порівнянні з II групою, так і I-B підгрупою. Відсутність скарг серед хворих I-A підгрупи реєструвалась лише у 2 (14,3%) пацієнтів.

Астеновегетативний синдром достовірно частіше виявлявся серед хворих I-A підгрупи, ніж порівняно з I-B підгрупою, так і II групою дослідних хворих. Його частота була на 35,7% вищою в порівнянні із хворими I-B підгрупи; в обох групах становила 85,7% (12 хворих) та 50,0% (5 хворих) відповідно.

Диспепсичний синдром визначався у 14 (58,3%) хворих основної групи. При розподілі пацієнтів із ІР на підгрупи встановлено, що частота виявлення диспепсичного синдрому була вищою серед пацієнтів I-A підгрупи, в порівнянні із I-B підгрупою та II групою, наближаючись до вірогідного значення ( $p < 0,1$ ). Серед пацієнтів I-A

підгрупи диспепсичний синдром зустрічався у 71,4% (10 із 14 хворих), у I-B підгрупі – у 40,0% (4 із 10 хворих). У той час як при аналізі частоти диспепсичного синдрому в I-B підгрупі та II групі – у 7 (38,9%) хворих відмінностей виявлено не було ( $p > 0,9$ ).

Артралгії діагностувались у 10 (41,6%) хворих основної групи, в порівнянні з хворими II (контрольної) групи, в яких артралгії спостерігались у 5 (27,8%) пацієнтів ( $p = 0,5$ ). Частота виявлення артралгій була вищою серед пацієнтів I-A підгрупи і зустрічалась у 7 (50,0%) хворих, в порівнянні із пацієнтами I-B підгрупи, де артралгії були у 3 (30,0%) пацієнтів ( $p = 0,4$ ) та II (контрольної) групою – 5 (27,8%) ( $p = 0,27$ ). Аналізуючи частоту, з якою зустрічаються артралгії, істотних відмінностей між I-B підгрупою та II групою не виявлено ( $p > 0,9$ ). Щодо інших клінічних проявів, таких як висип – у 35,7% та жовтяниця – у 28,6%, частота була вищою серед хворих I-A підгрупи, на відміну від пацієнтів I-B підгрупи, в яких висипи зустрічались у 20,0%, жовтяниця у 10,0%, та II групи, де висип зустрічався у 22,2%, жовтяниця – 11,1% хворих відповідно. При цьому істотних відмінностей у частоті висипок і епізодів жовтяниці між I-B підгрупою та II групою виявлено не було ( $p > 0,9$ ). Оцінюючи загальний стан хворих на ХГС з ІР в залежності від наявності або відсутності МС, виявлено, що у I-A підгрупі частота клінічних проявів, таких як астеновегетативний, диспепсичний синдроми, артралгії, висип та епізоди жовтяниці, реєструвались частіше ніж у хворих I-B підгрупи та II групи.

З'ясовано, що у пацієнтів I-A підгрупи цитолітичний синдром виявився більш вираженим. Середні значення активності АлАТ у хворих I-A підгрупи були вищими ніж у хворих I-B підгрупи та II групи, а саме: 139 (73-302) Од/л, в порівнянні з 95,3 (52-158) Од/л та 71,13 (48-93) Од/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Активність АсАТ була достовірно вищою у пацієнтів I-A підгрупи – 101,2 (57-154) Од/л, в порівнянні як з I-B, так і з II групами: 68,7 (43-96) Од/л та 56,5 (37-93,3) Од/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Натомість відмінності між підгрупою I-B та групою II були статистично неістотними ( $p > 0,5$ ). При оцінці рівня ГГТП виявилось, що достовірно частіше підвищення рівня ГГТП спостерігалось у I-A підгрупі, а саме – у 12 (85,7%) пацієнтів, в порівнянні з I-B підгрупою – у 4 (40,0%) хворих та у 6 (33,3%) пацієнтів II групи ( $p < 0,005$ ). Середні значення ГГТП серед хворих I-A підгрупи були достовірно вищими, в порівнянні з пацієнтами I-B і II групами: 97 (43-198) Од/л, 49 (26,5-78) та 38,8 (22,2-42,6) відповідно ( $p < 0,01$ ). Середній вміст білірубину та загального білка істотно не відрізнявся в усіх групах.

Встановлено також, що ІР є більш вираженою у хворих I-A підгрупи, ніж у пацієнтів I-B підгрупи. Серед хворих I-A підгрупи переважала помірна та значна ІР, середнє значення (НОМА-ІР–

3,6 (2,5–4,0)), на відміну від пацієнтів I-B підгрупи, де переважала незначна та помірна ІР, середнє значення НОМА-ІР – 2,9 (2,5–3,7);  $p < 0,05$ .

**Висновки:** Отримані дані свідчать, що перебіг ХГС на фоні ІР в поєднанні з МС характеризується більш вираженими клінічними проявами, частота виявлення їх є значно вищою у даної категорії пацієнтів, ніж у хворих з ІР без МС. Можливо це пов'язано із впливом як самого вірусу, так із метаболічними розладами. Цим також можна пояснити значно виражений цитолітичний та мезенхімально-запальний синдроми у хворих I-A підгрупи. Порівнюючи пацієнтів I-B підгрупи з пацієнтами, які увійшли до контрольної групи, достовірного впливу ІР на частоту виявлення клінічних проявів та вираженість лабораторних показників у нашому дослідженні не отримано. Проте питання впливу ІР, як в рамках МС так і вірусіндукованої, на перебіг, прогноз та лікування ХГС залишається дискусійним та потребує подальшого вивчення.

Узагальнюючи все вищезазначене, в лікуванні пацієнтів необхідно враховувати наявність не тільки ІР, а й наявність та вираженість метаболічних розладів, корекція яких сприятиме підвищенню частоти досягнення біохімічної ремісії та стійкої вірусологічної відповіді на стандартну ПВТ.

### Література

1. Андрейчин М. А. Вірусні гепатити і рак печінки / [Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябоконт О. В., Копча В. С.] – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. World Health Organization. Hepatitis C – global surveillance update. Wkly. Epidemiol. Rec. 2000; 75: 17–28.
3. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection/ S.L. Chen, T.R. Morgan // Int. J. Med. Sci. — 2006. — 3. — P. 47–52.

4. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, Bastie A, Zafrani ES, Pawlotsky JM, 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; 52:288–92.5.
5. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology* 2003; 125: 1695-1704.
6. D'Sousa R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509 – 1515.
7. Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Fujimoto M, Kusumoto K, et al. Association between liver fibrosis and insulin sensitivity in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2752-2759.
8. Moucari R, Asselah T, Voitot H et al / Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotype 1 and 4, serum HCV RNA levels, and liver fibrosis // *Gastroenterology* 2008; 134: 416-423.
9. Marcellin P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / Marcellin P., Asselah T., Boyer N. // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 47–56.
10. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. (2004) Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2. *Тер. архив*, 10: 54–58.
11. Ferrannini E, Mari A. (1998) How to measure insulin sensitivity. *J. Hypertens.*, 16(7): 895–906.
12. Reaven G.M, Abbasi F., (2002) Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans. *Metabolism*, 51(2): 235–237.13.
13. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology* 2003; 38: 1384-1392.
14. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 2004; 165: 1499-1508.
15. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology* 2004; 126:840-8.
16. Lecube A, Hernandez C, Genesca J, Simo R: Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care* 29:1096–1101, 2006.
17. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133(8):592-599.
18. Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M., Andrade R.J. et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterology*. — 2005. — 128. — 636-41.
19. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. (2009) Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 49: 80–86.
20. Mariana V. Machado, Helena Cortez-Pinto / Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C // *Annals of hepatology* 2009; 8(1):Supplement:S67-S75.
21. Zein CO, Levy C, Basu A, Zein N. N / Chronic hepatitis C and diabetes mellitus type II: a prospective cross-sectional study // *Am J Gastroenterology* 2005; 100:48-55.
22. 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. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
23. Scott. M. Grundy, H. Bryan Brewer, Jr, James I. Cleeman, Sidney C. Smith, Jr and Claude Lenfant. Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition *Circulation*. 2004; 109: 433-438.