

ИНФУЗИЙНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА СТЕАТОЗУ ПЕЧІНКИ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТАХ В, С ТА ЇХ ПОЄДНАНИХ ФОРМАХ

Д.Є. Телегін

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Метою дослідження є визначення домінуючих вірусних та метаболічних факторів, що впливають на інтенсивність стеатогенезу при хронічних вірусних гепатитах та дослідити можливість корекції порушень жирового та вуглеводного обмінів засобами патогенетичної та етіотропної терапії. Виявлене співвідношення частоти стеатозу печінки та метаболічного синдрому показало, що у 63,2% хворих на хронічні вірусні гепатити стеатоз зумовлений HCV-асоційованим механізмом стеатогенезу. Не виявлено статистично достовірної відмінності в частоті метаболічного синдрому та стеатозу печінки у хворих на моноетіологічний ХГС та при його одночасному перебігу з ХГВ. Це дозволяє припустити, що саме вірусу HCV належить домінуюча роль в стеатогенезі та розвитку інсулінорезистентності. Використання інфузій препарату «Ксілат» у комплексній патогенетичній терапії метаболічного синдрому та стеатозу печінки у хворих на моно- та поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів В, С, В+С дозволяє нівелювати прогностично несприятливі щодо стійкої вірусологічної відповіді фактори пацієнта.

Ключові слова: *стеатоз печінки, метаболічний синдром, хронічний вірусний гепатит.*

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ В, С И ИХ СОЧЕТАННЫХ ФОРМАХ

Д.Е. Телегин

Резюме. Целью исследования является определение доминирующих вирусных и метаболических факторов, влияющих на интенсивность стеатогенеза при хронических вирусных гепатитах и изучение возможности коррекции нарушений жирового и углеводного обменов средствами патогенетической и этиотропной терапии. Показано, что в 63,2% больных хроническими вирусными гепатитами стеатоз обусловлен HCV-индуцированным механизмом стеатогенеза. Не обнаружено статистически достоверного отличия в частоте метаболического синдрома и стеатоза печени у больных на моноэтиологическим ХГС и при его одновременном течении с ХГВ. Это позволяет допустить, что именно вирусу HCV принадлежит доминирующая роль в стеатогенезе и развитии инсулинорезистентности. Использование инфузий препарата «Ксилат» в комплексной патогенетической терапии метаболического синдрома и стеатоза печени у больных моно- и полиэтиологическими формами хронических вирусных гепатитов В, С, В+С позволяет нивелировать прогностически неблагоприятные для достижения стойкого вирусологического ответа факторы пациента.

Ключевые слова: *стеатоз печени, метаболический синдром, хронический вирусный гепатит.*

INFUSION THERAPY IN MULTIMODALITY THERAPY OF METABOLIC SYNDROME AND HEPATIC STEATO- SIS DURING CLINICAL COURSE OF CHRONIC HEPATITIS B, C AND THEIR COMBINED FORMS

D.E. Telehin

Summary. The purpose of the study is to determine prevailing viral and metabolic factors, affecting the rate of steatogenesis in chronic hepatitis, and establish a possibility to adjust lipid and carbohydrate metabolism by means of pathogenetic and etiotropic therapy. Ratio of hepatic steatosis and metabolic syndrome incidence revealed, that steatosis is caused by HCV-associated steatogenesis mechanism in 63,2 % of patients ailing with chronic viral hepatitis. It has been shown no statistically reliable difference in metabolic syndrome and hepatic steatosis incidence in patients suffering from monoethiological chronic viral hepatitis C and in case of simultaneous ailing with chronic viral hepatitis C (38,8 versus 25,7%, correspondingly). This makes possible to consider a dominant role of HCV in steatogenesis and insulin resistance development. Infusions of Xilate in multimodality pathogenetic therapy of metabolic syndrome and hepatic steatosis in patients, ailing with mono- and polyethiological forms of B, C and B+C chronic viral hepatitis allows to reduce/neutralize patient's factors, prognostically unfavorable in respect to sustained virologic response.

Key words: *hepatic steatosis, metabolic syndrome, chronic viral hepatitis.*

За даними ВООЗ понад 2 млрд. осіб у світі інфіковані або перехворіли вірусними гепатитами різної етіології [1]. Глобальна поширеність гепатотропних вірусів являє собою пандемію, яка за масштабами у 4-5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію: за

один день від парентеральних вірусних гепатитів і його ускладнень гине людей більше, ніж від СНІДу за цілий рік [2]. В США щорічно виявляють 33 тис. нових випадків ГС, помирає від ХГС 8-10 тис. осіб, до 2010 р. цей показник може сягнути

38 тис. на рік [2]. В Україні кількість інфікованих вірусами гепатиту В і С складає понад мільйон осіб і за рівнем інфікованості вона посідає одне з перших місць в Європі. Щороку в Україні діагностується понад 1000 нових випадків лише маніфестних форм гострого гепатиту С, частота безжовтяничних форм гепатиту С може бути у 3–5 разів вищою [3]. За статистикою кожний четвертий випадок ХГС прогресує в ЦП, близько 10% HCV-індукованих ЦП завершуються ГЦК. Вірусом гепатиту С інфіковані 60% хворих, що помирають від захворювань печінки. Спільність шляхів передачі вірусних гепатитів В, С, Дельта та їх патогенетична схильність до хронізації зумовлює високу частоту ураження печінки одночасно кількома вірусами. В 11% HBV-інфікованих одночасно виявляються і маркери гепатиту Дельта, а в кожного 7-го хворого на ХГС присутні також і маркери гепатиту В [4]. Все частіше з'являються повідомлення про випадки поліетіологічних вірусних гепатитів за участю вірусу TTV та HGV [5]. Наслідком такого явища стає не звичайна сумація патологічних впливів, а якісно нові метаболічні та запальні зміни, що виникають внаслідок поєднання факторів міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища та вторинних, індукованих збудниками, імунопатологічних реакцій.

Згідно останніх досліджень одним з чинників, що ускладнюють перебіг вірусних гепатитів С та В, є стеатоз печінки [6]. Жирова інфільтрація гепатоцитів прискорює розвиток ЦП та ГЦК та знижує ефективність противірусної терапії (ПВТ). Сучасний погляд на патогенез стеатогепатиту свідчить, що саме відкладання в гепатоцитах тригліцеридів та формування жирового гепатозу є основним тригером наступних фібротичних змін в печінці та першим етапом метаболічного синдрому (МС) та інсулінорезистентності (ІР). В подальшому відбувається вивільнення з жирової тканини та синтез *de novo* в гепатоцитах вільних жирних кислот, що запускають стан окисного стресу, який, у свою чергу, є другим «поштовхом» захворювання з наступним розвитком запально-деструктивних змін в печінці у формі стеатогепатиту [7]. За визначенням Міжнародної Федерації Діабету, МС характеризується підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), дисліпідемією, гіперглікемією та артеріальною гіпертензією (АГ). Печінковою маніфестацією даного патологічного стану є стеатоз печінки (СП), який зустрічається у 30–40% інфікованих вірусом гепатиту С (HCV), ускладнюючи перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) та знижуючи ефективність противірусної терапії (ПВТ). Сьогодні відомо про існування, так званих, діабетогенних сіквенсів HCV, які можуть індукувати МС та інсулінорезистентність, втручаючись в інсуліновий сигнальний каскад. Стан гіперінсулінемії, у свою чергу, призводить до посилення реплікації HCV [7]. Якщо у випадках інфікування вірусом HCV 3а генотипу механізм стеатогенезу є достатньо вивченим, то у хворих з іншими генотипами та за участі од-

ночасно кількох гепатотропних вірусів він залишається нез'ясованим. Потребує вивчення і питання співучасті метаболічних та вірусних чинників у стеатогенезі. Зокрема, в сучасних дослідженнях, присвячених цій проблемі, можна зустріти дуже суперечливі дані щодо можливих схем етіотропної (противірусної) та патогенетичної терапії стеатозу печінки при хронічних вірусних гепатитах. За даними J. Heathcote та J. Main стеатоз є негативним предиктором досягнення SVR при гепатиті С [9, 10]. Не погоджуються з такими висновками Е.А. Мена із співавторами, стверджуючи, що не стеатоз, а лише генотип, вага пацієнта та наявність цирозу мають вплив на частоту SVR [11]. За даними Cabezas Gelabert попередня корекція МС та стеатозу у хворих з хронічними вірусними гепатитами суттєво покращує прогноз ПВТ [12, 13]. Проблема патогенетичного лікування МС на тлі хронічних гепатитів вірусної етіології практично не досліджена і потребує вивчення, адже існуючі традиційні засоби корекції МС не завжди прийнятні для використання у хворих з хронічними захворюваннями печінки, особливо на тлі сучасних засобів противірусної терапії. Тому, на нашу думку, сьогодні є актуальною проблема розробки та апробації модифікованих схем терапії МС у хворих з хронічними вірусними гепатитами В, С та їх поєднаних форм, в тому числі, з метою оптимізації подальшої ПВТ.

Метою даного дослідження стало визначення домінуючих вірусних та метаболічних факторів, що впливають на інтенсивність стеатогенезу при хронічних вірусних гепатитах та в динаміці ПВТ, дослідити можливість корекції порушень жирового та вуглеводного обмінів з проявами МС та стеатозу печінки засобами патогенетичної та етіотропної терапії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 49 хворих на реплікативні форми ХГС (генотип 3а — 7 хворих, генотип не 3а — 42 хворих), 41 хворий на ХГВ та 35 хворих на гепатити змішаної (HBV+HCV) етіології. З дослідної групи були виключені пацієнти із зловживанням алкоголем в анамнезі, що дозволило відкинути аліментарно-токсичний генез жирової дистрофії печінки. МС діагностували за комплексом фізикальних, лабораторних та інструментальних досліджень: анамнез (спадковість, спосіб життя, харчові уподобання, фізичні навантаження); антропометричні дані (індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії (ОТ) та стегон (ОС), індекс ОТ/ОС); моніторинг артеріального тиску (АТ), електрокардіографічне дослідження; аналіз ліпідограми (тригліцериди, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої та низької щільності (ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ)); визначення рівня глюкози натще; за показами — глюкозотолерантний тест, інсулін крові натще; об'єктивний огляд (оцінка гепатомегалії, спленомегалії, виявлення телеангіоектазій, пальмарної еритеми); клінічний аналіз крові

(тромбоцитопенія, анемія). Рутинні клініко-лабораторні дослідження виконували згідно існуючих протоколів обстеження хворих на ХГ. Проводили сонографічне дослідження печінки двомірно-сірошкальним методом, враховували ультразвукові ознаки стеатозу печінки: дистальне затухання ехосигналу; дифузна гіперехогенність печінки; збільшення ехогенності печінки порівняно з нирками; нечіткість судинного малюнка [8]. Скринінг варикозу вен стравоходу за допомогою фіброгастродуоденоскопії проводили у хворих з ознаками портальної гіпертензії та тромбоцитопенії. Згідно консенсусу Європейської Асоціації з Вивчення Печінки обов'язковою складовою протоколів з менеджменту хворих на хронічні вірусні гепатити є пункційна біопсія (ПБ). Однак, технічна складність процедури, велика частота протипоказів та низька відновлюваність результатів обмежує практичне використання ПБ. Тому у частини хворих досліджуваної групи ступінь стеатозу, фіброз та некротично-запальну активність в печінці визначали неінвазивним методом FibroMax [14]. Ця методика дозволяє розраховувати стадію фіброзу та активності за шістьма біохімічними константами (гаптоглобін, аполіпопротеїн А1, α 2-макроглобулін, загальний білірубін та активність АлАТ) з урахуванням статі та віку пацієнта. Додатковий модуль системи FibroMax з урахуванням активності АсАТ, концентрації глюкози, холестеролу та тригліцеридів, ІМТ дозволяв оцінити також ступінь стеатозу. При кількісній оцінці стадій фіброзу та некротично-запальної активності ХГ використовували шкалу METAVIR. Ступінь стеатозу визначали за класифікацією Brunt E.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

СП діагностовано у 19 хворих на ХГС (6 хворих з 3а генотипом, 13 хворих з іншими генотипами HCV), у 4-х хворих на ХГВ та у 9-ти хворих на гепатит змішаної (HBV+HCV) етіології. У 14 з 19 хворих на ХГС стеатоз підтверджений гістологічно, у 5 хворих (переважно ХГС 3а генотипу) – неінвазивним методом FibroMax. У 7 хворих з ХГС були наявні клінічні ознаки МС, серед них – 3 хворих з 3а генотипом та 4 хворих з іншими генотипами HCV. У 12 хворих СП не супроводжувався підвищенням ІМТ, АТ, гіперглікемією і був єдиною ознакою порушення жирового обміну.

Таким чином, встановлено, що частота СП при ХГС складає 38,8%, в тому числі серед хворих з 3а генотипом HCV – 85,7%, з іншими генотипами – 30,9% ($p < 0,05$), при ХГВ – 9,8% ($p < 0,05$), при гепатиті змішаної етіології – 25,7% ($p > 0,05$).

Виявлене співвідношення частоти СП та проявів МС дозволило нам припустити, що у 36,8% (7 з 19 хворих) СП може бути пов'язаний з генетичними та метаболічними чинниками і є складовою МС, тоді як у 63,2% (12 з 19 хворих) СП зумовлений іншими (не метаболічними) факторами. Ці випадки можна

пов'язати з HCV-асоційованим механізмом стеатогенезу. Як видно з таблиці 1, у кожного другого хворого з ХГС 3а генотипу (50%) СП супроводжувався значно глибшими порушеннями жирового та вуглеводного обміну у формі МС, тоді як в більшості хворих на ХГС інших генотипів (69,2%) порушення жирового обміну обмежувалось лише СП, без гіперглікемії, підвищення ІМТ та АТ ($p < 0,05$). Нами не виявлено статистично достовірної відмінності в частоті МС та стеатозу печінки між хворими на ХГС та хронічний гепатит змішаної (B+C) етіології (38,8 проти 25,7%, $p > 0,05$). Натомість, при ХГВ МС та стеатоз печінки реєструється достовірно рідше, ніж при гепатитах, в етіології яких бере участь вірус HCV незалежно від моно- чи поліетіологічної форми хронічного гепатиту (38,8 та 25,7% проти 9,8%, $p < 0,05$). Цей факт дозволяє припустити, що саме вірусу гепатиту С притаманна участь в стеатогенезі та розвитку інсулінорезистентності.

Комплексна схема патогенетичної терапії МС та стеатозу печінки базувалась на основних механізмах розвитку захворювання, до яких належить синдром інсулінорезистентності та окисний стрес. З метою корекції метаболічних порушень призначали дієту та фізичні навантаження, що дозволяли знизити масу тіла хворого, з метою підвищення чутливості клітинних рецепторів до інсуліну призначали метформін, для зниження рівнів тригліцеридів (ТГ) в окремих випадках використовували статини. Активність TNF-альфа знижували інфузіями пентоксифіліну (5 мл 2% розчину) на 500 мл фізіологічного розчину протягом 90 хв. Гіпотензивну терапію проводили антагоністами рецепторів ангіотензину II. Для лікування окисного стресу використовували антиоксиданти та гепатопротектори (вітамін Е, сілібінін, бетаїн, N-ацетилцистеїн, урсодезоксихолеву кислоту, альфа-ліпоеву кислоту). З метою відновлення мікробіоценозу кишківника призначали еубіотики, пробіотики, пребіотики. Необхідною складовою патогенетичної терапії хронічних гепатитів є інфузійна та детоксикаційна терапія. Однак у хворих з МС та ІР можливість використання традиційних засобів (розчини глюкози, сорбілакту, реосорбілакту) є обмеженою. Це спонукало нас до пошуку нових альтернативних засобів інфузійної патогенетичної терапії хронічних гепатитів з МС та ІР. Таким засобом було обрано препарат з групи комплексних інфузійних розчинів «Ксилат», якому властиві та-

Таблиця 1
Частота СП та МС серед хворих на ХГС

		3-а генотип HCV		Інші генотипи HCV		Разом	
Обстежено		7		42		49	
Діагностовано СП		6	85,7%	13	30,9%	19	38,8%
Серед них	діагностовано МС	3	50%	4	30,8%	7	36,8%
	не виявлено ознак МС	3	50%	9	69,2%	12	63,2%

кож стимуляція білковосинтетичної функції печінки, корекція кетоацидозу, зумовленого метаболічним синдромом та зниження концентрації вільних жирних кислот у плазмі крові. Цей препарат містить ксиліт в 5 % ізотонічній концентрації. Вміст іонів Na^+ , Ca^{2+} і Cl^- наближений до їх вмісту у плазмі крові (Na^+ 134,4 ммоль/л; Ca^{2+} 0,9 ммоль/л; Cl^- 110,6 ммоль/л). Концентрація іонів K^+ і Mg^{2+} є вищою, ніж їх вміст у плазмі крові (K^+ – 4 ммоль/л; Mg^{2+} – 1,1 ммоль/л). Обираючи цей засіб інфузійної терапії хворих з МС на тлі хронічних гепатитів В, С та їх поєднаних форм, ми виходили з того, що, на відміну від глюкози, обмін ксиліту в організмі не залежить від інсуліну і він може бути джерелом синтезу глікогену у хворих з зі підвищеною резистентністю до інсуліну, адже у печінці синтез глікогену, на відміну від м'язів, може відбуватись без участі інсуліну. У низці досліджень доведена здатність ксиліту активно сприяти синтезу ендogenous інсуліну. Ми враховували також відомі холекінетичні властивості ксиліту, які у поєднанні з ефектами урсодезоксихолевої кислоти дозволили нам розраховувати на корекцію холестатичного синдрому, і, відповідно, реалізувати ще один механізм підвищення ефективності ПБТ.

Усі хворі на ХГС та ХГС+В отримали стандартний курс ПБТ комбінацією препаратів інтерферону та рибавіріну, хворим на ХГВ призначались інтерферони в режимі високих доз або нуклеозидні інгібітори ДНК-полімерази. Через 24 тижні по завершенні противірусної терапії оцінювали стійку вірусологічну відповідь (SVR). Враховуючи, що на час проведення дослідження 6-місячний термін по завершенні ПБТ минув лише для 19-ти хворих на ХГС та 5-ти хворих на мікст-гепатит, встановити статистичну достовірність в частоті SVR в малочисельних групах було неможливо. Однак, тенденцію в досягненні SVR у хворих на ХГС із СП та МС можна прослідкувати за даними, представленими у таблиці 2.

Частота SVR у хворих на ХГС, СП та МС

	За генотип HCV		не За генотип HCV		Разом	
	разом	в т.ч. з МС	разом	в т.ч. з МС	разом	в т.ч. з МС
Проліковано	6	3	13	4	19	7
Досягли SVR	5	2	8	1	13	3
Не досягли SVR	1	1	5	3	6	4

Як видно з таблиці 2, з 19 хворих на ХГС та СП, що отримали ПБТ після попередньої корекції порушень жирового та вуглеводного обмінів засобами патогенетичної, в тому числі інфузійної терапії, 13 пацієнтів досягли SVR (68,4%), серед них з 3а генотипом – 5 хворих (83,3%), з іншими генотипами – 8 хворих (42,1%). Аналіз випадків, в яких не вдалось досягнути SVR, показав: єдиний пацієнт з числа хворих з ХГС 3а генотипу, що не досягнув SVR, мав усі ознаки МС (ІМТ – 28,9, концентрація глюкози у крові – 6,36 ммоль/л,

тригліцеридів – 2,7 ммоль/л, холестерину – 4,13 ммоль/л, АТ – 140/80 мм рт.ст.). Це дозволяє стверджувати, що при ХГС 3а генотипу СП є несприятливою прогностичною ознакою лише за наявності МС, який не піддається патогенетичній корекції. Значно помітніший вплив МС на частоту SVR відзначено серед хворих, в яких ХГС був викликаний іншими генотипами вірусу HCV. З 13 пролікованих пацієнтів у цій групі SVR досягли лише 8 хворих (61,5%) в т.ч. лише один з МС. Порівнюючи частоту SVR у хворих на ХГС не 3а генотипу, помітно, що при поєднанні СП з МС ймовірність SVR є значно нижчою (25%), ніж у пацієнтів з ізольованим СП (77,7%). Висока селективність досліджуваної групи (хворі на хронічні гепатити різної етіології із стеатозом та метаболічним синдромом, що досягли SVR) ускладнює формування репрезентативних груп і формулювання статистично достовірних висновків, однак, одержані дані дозволяють виявити тенденції щодо перебігу та лікування хворих на хронічні гепатити С, В, С+В із СП і свідчать про доцільність патогенетичної терапії хронічних гепатитів з використанням антикетонемічних та антихолестатичних засобів інфузійної терапії.

Одержані результати узгоджуються з даними світової літератури про стеатогенність вірусу гепатиту С 3-го генотипу та його здатність ініціювати МС. Зокрема, А. Gordon та співавт. пояснюють цей феномен надмірним синтезом неструктурних білків вірусом HCV 3-го генотипу, які, накопичуючись у протоплазмі гепатоцитів, порушують внутрішньоклітинні механізми захоплення і транспорту тригліцеридів та знижують синтез холестерину [10]. Також в численних дослідженнях відмічається потужна антикетогенна дія ксиліту, який завдяки особливому способу обміну за участі пентозофосфатного циклу незалежно від інсуліну та при відсутності в нього діуретичної дії здатний забезпечити швидке вивільнення енергії та вира-

Таблиця 2

жену економію білку. Численні автори відмічають також здатність ксиліту впливати на жировий обмін, знижуючи в крові вміст вільних жирних кислот та не змінюючи концентрацію глюкози [15–17]. Такі властивості ксиліту та його здатність запобігати жировій інфільтрації печінки, незважаючи на певну енергетичну цінність, дозволяє використовувати препарат «Ксилат» у хворих з підвищеним індексом маси тіла, а збалансований склад електролітів робить його засобом вибору в інфузійній терапії хронічних гепатитів з метаболічним синдромом.

ВИСНОВКИ

Одержані результати підтвердили дані літератури про високу частоту СП при ХГС (38,8%), особливо у випадках інфікування 3а генотипом HCV

(85,7%). Відсутність статистично достовірної відмінності в частоті МС та стеатозу печінки у хворих на моноетіологічний ХГС та при його одночасному перебігу з ХГВ (38,8% проти 25,7%, $p>0,05$) дозволяє припустити, що саме вірусу HCV належить домінуюча роль в стеатогенезі та розвитку інсулінорезистентності; це підтверджується достовірно меншою частотою СП у хворих на моноетіологічний ХГВ (9,8%, $p<0,05$).

У частини хворих на ХГС та ХГС+В (36,8%) СП пов'язаний з генетичними та метаболічними чинниками і є складовою МС, а в більшості випадків (63,2%) можна припустити участь HCV-індукованих механізмів стеатогенезу.

Наявність МС у хворих на ХГС та ХГС+В суттєво погіршує ефективність ПВТ, особливо у хворих з не 3а генотипом HCV. Використання ком-

плексної патогенетичної терапії метаболічного синдрому у хворих на хронічний гепатит С та В+С дозволяє підвищити ефективність противірусної терапії.

Використання інфузій препарату «Ксилат» у комплексній патогенетичній терапії МС та СП у хворих на моно- та поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів В, С, В+С дозволяє нівелювати прогностично несприятливі щодо SVR фактори пацієнта шляхом корекції кетоацидозу, зниження плазменної концентрації вільних жирних кислот, зменшення холестазу та покращення білковосинтетичної функції печінки.

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)