

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГЕПАТИТ С: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Д. мед. н. Голубовская Ольга Анатольевна

НМУ имени А.А. Богомольца

Кафедра инфекционных болезней

Киев, 12.05.11

Коморбидность (*лат. со – вместе, morbus – болезнь*) –

сосуществование двух и более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени.

В последние годы все больше внимания уделяют состояниям с сочетанием двух заболеваний и более у одного пациента.

Сосуществование болезней нередко в отечественных работах описывают как сочетанные, сопутствующие, фоновые, ассоциированные заболевания и состояния. В зарубежной литературе чаще применяют термины коморбидные заболевания или состояния (comorbid diseases, comorbid conditions), коморбидность (comorbidity), мультиморбидность (multimorbidity).

В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

- От избыточной массы тела страдают 30 – 80% взрослых в Европейском регионе ВОЗ.
- **К 2025 г.** количество больных ожирением удвоится и будет составлять
 - до 45 – 50% населения США
 - до 30 – 40% населения Австралии и Велик
 - Показатель роста распространенности
 - Детского ожирения в 10 раз выше, чем в 70-х годах.



Метаболический синдром

■ 1980 год M. Henefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром»:

симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертонию, в основе которого лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией

СИНДРОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (ИР)

- Инсулинорезистентность (ИР) - состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем в норме, для реализации его биологических эффектов или состояние, при котором нормальное содержание инсулина не обеспечивает его метаболические функции. **Новый фактор риска снижения УВО при ХГС**

Современные критерии ИР (Европейская группа изучения ИР - EGIR, 2002 г.)

Гиперинсулинемия для пациентов без СД 2 типа плюс два и более показателя:

- глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1$ мМоль/л, или $\geq 5,6$ мМоль/л в венозной крови;
- САД ≥ 140 мм.рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм.рт.ст., или постоянный прием гипотензивных средств;
- ТГ $\geq 2,0$ мМоль/л и/или холестерин ЛПВП $< 1,0$ мМоль/л, или прием гиполипидемических препаратов;
- ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин.

Современные критерии МС

(Adult Treatment Panel III – ATP III, 2002 г)

Для установления диагноза МС необходимо наличие 3-х и более из следующих критериев:

Гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;

Абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин (> 94 см у мужчин с отягощенным семейным анамнезом);

↑ ТГ плазмы крови $\geq 1,7$ ммоль/л;

↓ ЛПВП $< 1,04$ ммоль/л для мужчин и $< 1,3$ ммоль/л для женщин;

АД $> 130/85$ мм.рт.ст

ИЗМЕРЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

1. Прямые методы: эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (золотой стандарт), инсулиновый супрессивный тест.
2. Косвенные методы: тест толерантности к глюкозе; глюкоза крови натощак; уровень ТГ $\geq 1,46$ ммоль/л; соотношение ТГ/холестерин ЛПВП $\geq 1,32$ измерение концентрации инсулина натощак (пороговые значения – 11,0 – 15,3 мкМЕ/мл).

НОМА- индекс (Homeostasis Model Assessment) : инсулин натощак (mU/L) x глюкоза натощак (mmol/l) / 22,5.
Менее 2 – норма, выше 4 – повышенный и трактуется как преддиабет.

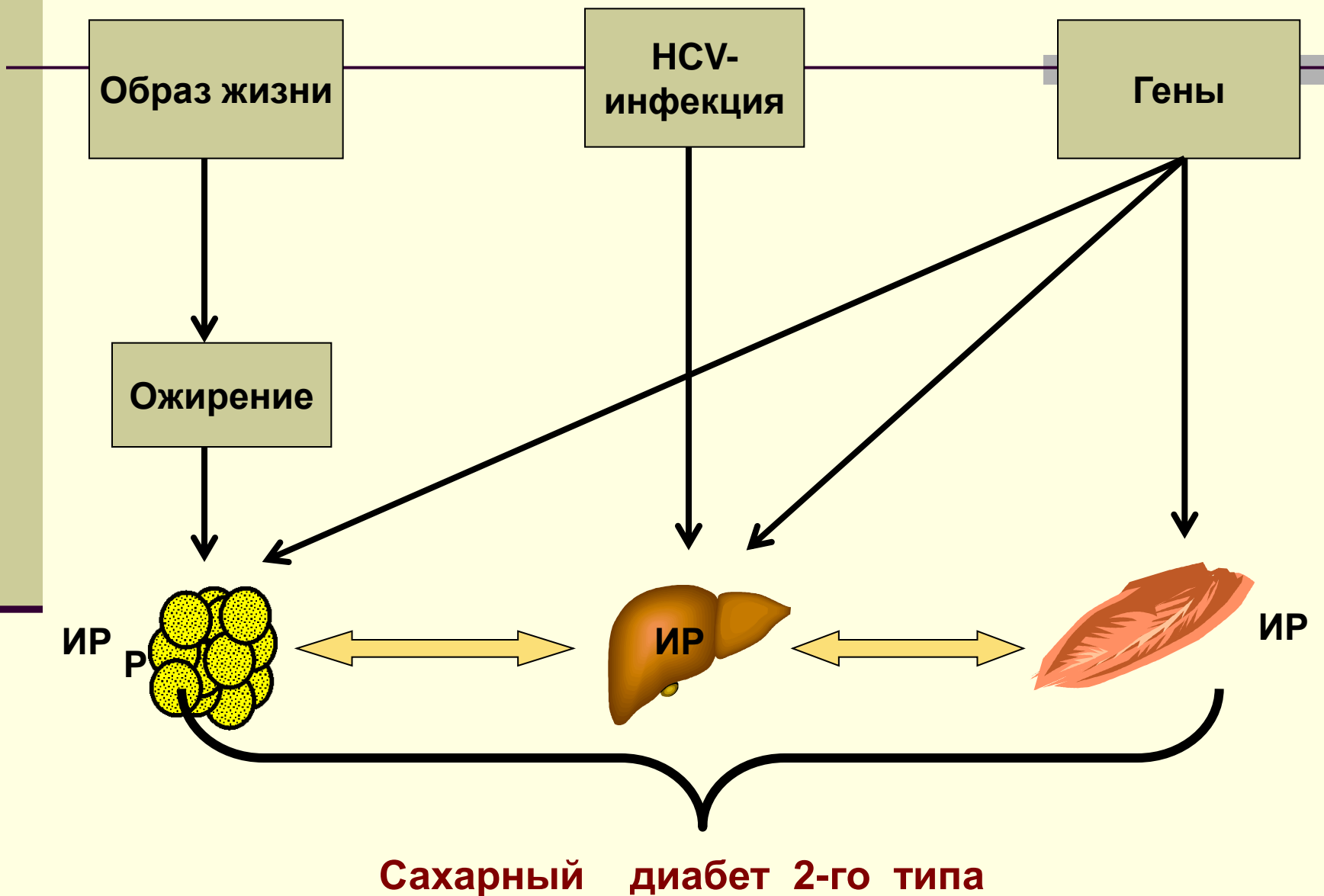
Индекс F. Caro – отношение глюкозы (в мг/дл) к инсулину (в мк МЕ/мл) в плазме крови натощак (менее 6,0 – критерий наличия ИР).

**ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВЫШЕОПИСАННЫЕ ТЕСТЫ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИР ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2
ТИПА НЕ РЕКОМЕНДУЮТ, Т.К. ПРИ НЕМ
ПРОИСХОДИТ «НОРМАЛИЗАЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ИНСУЛИНА, ОДНАКО ЭТО ГОВОРИТ О ПОЛНОМ
ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ИСТОЩЕНИИ
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, А НЕ О
ВОССТАНОВЛЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ.**

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФЕНОМЕНЫ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

1. Гиперинсулинемия и увеличение концентрации свободных жирных кислот (СЖК).
2. Гиперинсулинемия усиливает липогенез и подавляет окисление СЖК, тем самым способствует накоплению в печени СЖК.
3. Жировой гепатоз сам по себе усугубляет ИР, снижая клиренс инсулина.

Факторы риска развития инсулинорезистентности



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИР У БОЛЬНЫХ ХГС

- **ИР** – независимый фактор прогрессирования фиброза при ХГС С. (Hui 2003, Muzzi, 2005)

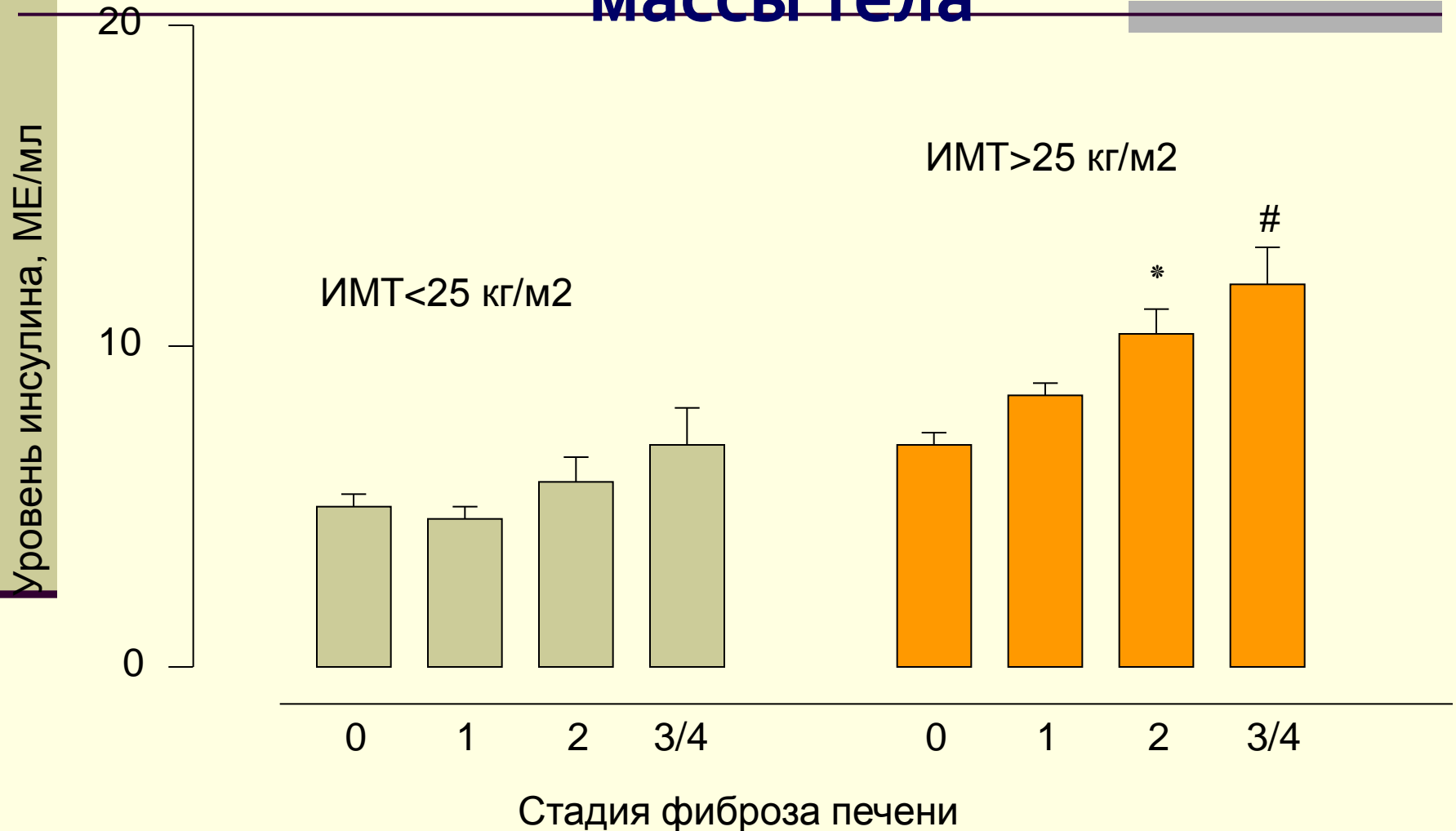
- **Стадия фиброза** коррелирует с выраженностью ИР, но не стеатоза. Если ИР у пациента с ХГС наблюдается на ранних стадиях его течения, то не выявляется взаимосвязи между стеатозом и степенью выраженности фиброза. (Muzzi, 2005).

- **ИР** ассоциирована с худшим ответом на ПВТ

- в т.ч. у больных без диабета. (D`Souza, 2005)

- с генотипом 1 (33% vs 60%). (Romero-Gomez, 2005).

Влияние ИР на развитие фиброза печени при ХГС в зависимости от массы тела



■ ***СД типа 2 и/или ИР являются значительными и независимыми факторами 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.***

Leandro G., Magnia A., 2006, Walsh M.J., Jonson Jr., 2006, Hora C., Negro F., 2006.

- **Чувствительность к инсулину улучшается у пациентов, достигших клиренса ВГС, у пациентов с сохраняющейся репликацией чувствительность к инсулину не изменяется, несмотря на снижение ИМТ. (Konrad T., Zeuzem S. et al., 2000, Romero-Gomez M., Del Mar Vilorio M. et al., 2005)**
- **Нерешен вопрос, характерна ли ИР для всех генотипов ВГС, или она квазиспецифична**

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

- **Успешная ПВТ уменьшает инсулинорезистентность и повышает толерантность к глюкозе.** (Konrad 2000)
- **Перед и/или во время ПВТ показана коррекция метаболических расстройств с целью повышения эффективности ПВТ, ее лучшей переносимости и профилактики НЯ.**

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПВТ БОЛЬНЫХ ХГС:

- Коррекция причин, вызывающих ИР, стеатоз печени, повышенный ИМТ пациентов (pretreatment инсулиновыми сенситайзерами, статинами);

- Адекватное мониторирование и коррекция осложнений ПВТ (анемия – эритропоэтин; нейтропения – филграстим; тромбоцитопения – тромбопоэтин; депрессия – ингибиторы обратного захвата серотонина)...

- Введение новых препаратов в схему комбинированной ПВТ (ингибиторы вирусных протеаз, иммуномодуляторы).

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХГС

- модификация образа жизни (30-40 мин/сут, 5 р/нед), снижение массы тела
 - *Уровень АЛТ, степень стеатоза и гистологической активности по данным биопсии уменьшаются у пациентов с ХГС после 3-месячного периода снижения массы тела (Nickman et al Gut 2002;51:89)*
- Гипокалорийная диета и повышение физических нагрузок;
- *Антиоксиданты (Бетаин, альфа – токоферол и т. д.);*
- *Инсулиновые сенситайзеры: метформин.*

ПЛЮСЫ:

- ~~Терапия метформином сопровождается умеренным снижением массы тела за счёт уменьшения жировой ткани.~~ Кроме того, метформин несколько уменьшает аппетит (незначительное аноректическое действие). Уровень висцерального жира снижается на 15,5%. (Kurukulasusuriya R. et al.).
- Метформин не снижает уровень глюкозы в крови у здоровых людей и у больных диабетом типа 2 после ночного голодания (нет опасности развития гипогликемии).
- При длительном применении метформин положительно влияет на липидный обмен: тормозит липогенез, активируют липолиз. В ряде случаев метформин вызывает уменьшение содержания триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП).
- Метформин также повышает активность тромбоцитарного звена гемостаза.

МИНУСЫ:

Лактат-ацидоз (накопление молочной кислоты). Несмотря на потенциальный фатальный исход лактат-ацидоза, это состояние при лечении метформином возникает чрезвычайно редкое (менее одного случая на 100 тысяч пролеченных пациентов). Ранними симптомами молочно-кислого ацидоза являются тошнота, рвота, диарея, понижение температуры тела, боли в животе, в мышцах; в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХГС (ЗА-ГЕНОТИП) С ЯВЛЕНИЯМИ ИР (n = 22)

- **Терапия метформином: 500 – 1000 мг/сут ;**
- **Противовирусная терапия:**
 - **Альфарекин (Интерферон α -2b) 3 млн МЕ x 3 р/нед (24 нед);**
 - **Рибавирин (Вирориб) 13 мг/кг/сут (24 нед);**

ОТЛИЧИЯ АЛЬФАРЕКИНА

АЛЬФАРЕКИН – интерферон альфа-2b отличается от интерферона альфа-2a тем, что в цепочке аминокислот на 2b позиции имеет аргинин, а интерферон альфа-2a имеет лизин.

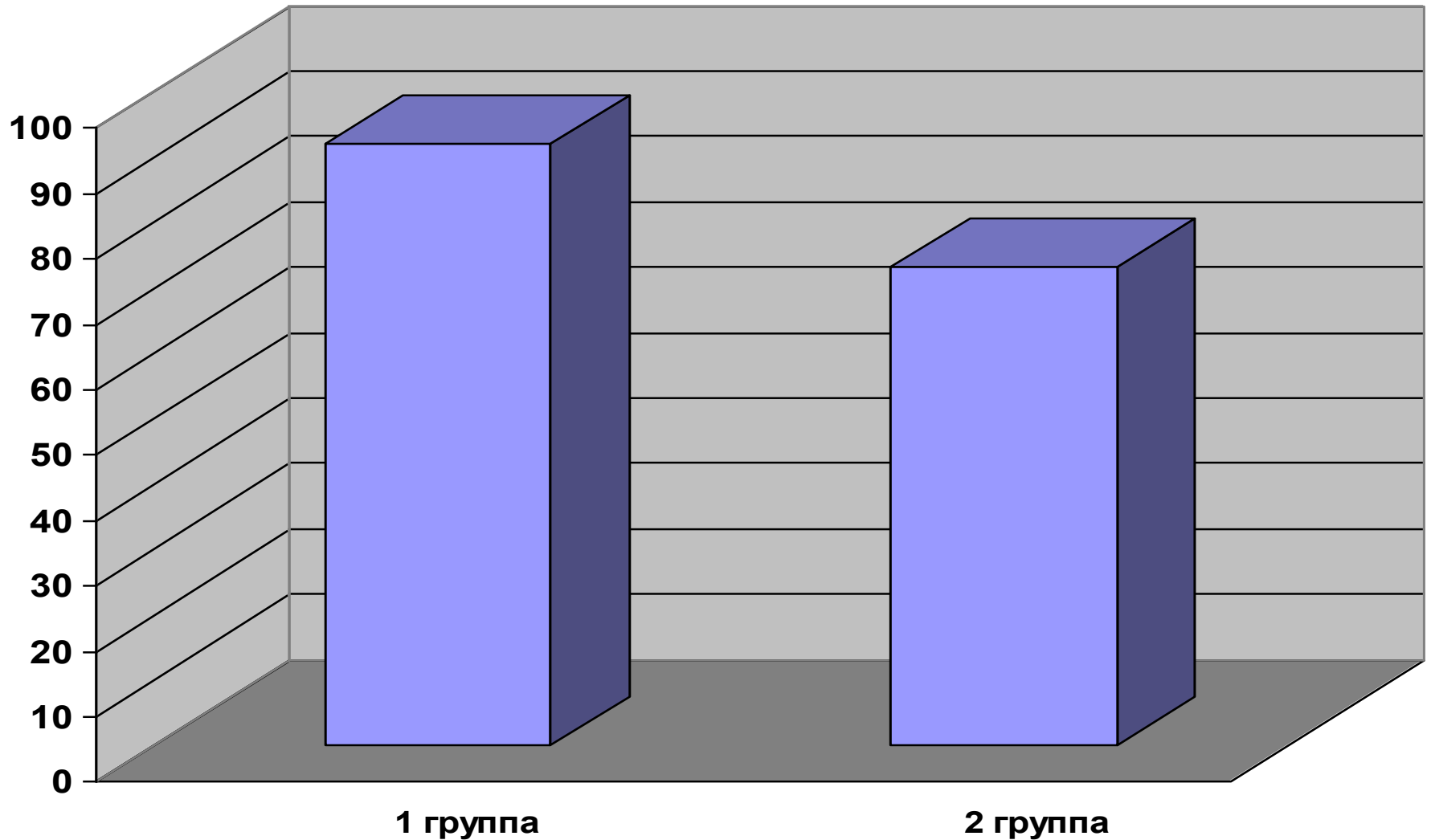
- **Антитела к интерферону альфа-2b вырабатываются реже**
- **Если антитела все же вырабатываются, то в очень небольших количествах, их низкий уровень не влияет на качество терапии**
- **Возможен длительный курс лечения данным препаратом**

Альфарекин стабилизирован декстраном-60 (полиглюкином), что выгодно отличает его от препаратов, стабилизированных альбумином, ввиду снижения количества побочных реакций, провоцируемых альбуминами.

Основа лечения ХВГ С – комбинированная противовирусная терапия

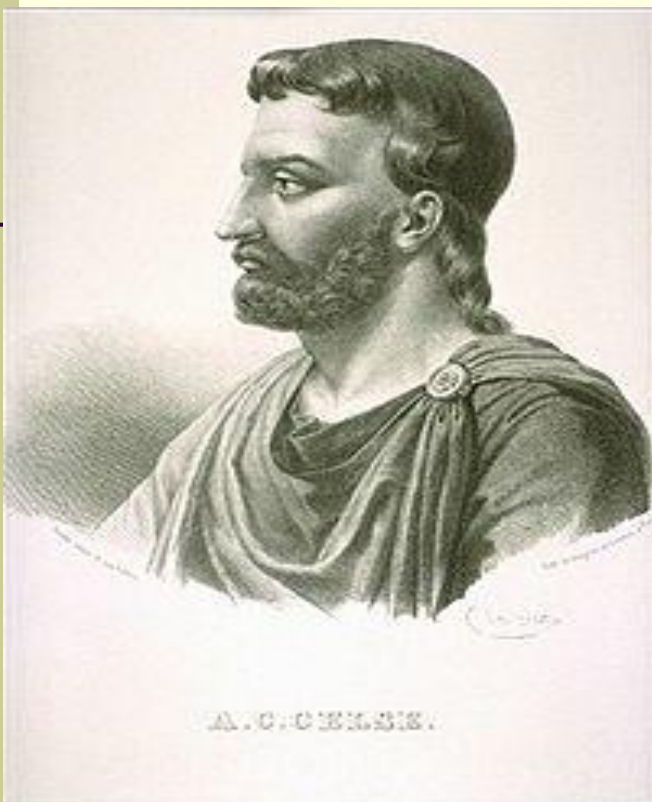
- **Ливел® (рибавирин)** - синтетический аналог нуклеозидов, который эффективно подавляет репликацию многих РНК- и ДНК-содержащих вирусов и используется для лечения хронического вирусного гепатита С в стадии компенсации в комбинации с интерфероном α -2b.
- **СОСТАВ и ФОРМА ВЫПУСКА:**
рибавирин, капс. 200 мг № 50

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОМИНА НА ЧАСТОТУ ДОСТИЖЕНИЯ БВО



ВЫВОДЫ

1. **Метаболические расстройства при ХГС влияют на качество жизни больных и снижают эффективность терапии.**
2. **Имеющиеся на сегодняшний день терапевтические средства позволяют снизить негативное влияние метаболических расстройств на течение ХГС и повысить эффективность терапии.**



**Не важно, что
вызывает болезнь,
важно, что ее
устраняет.**

Авл Корнелий Цельс
ок. 25 до н. э. — ок. 50 н. э

СЛАВНОБАБИНА