

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

*Д. мед. н. Голубовская Ольга Анатольевна
НМУ имени А.А. Богомольца
Кафедра инфекционных болезней*

В настоящее время в мире

- около 250 млн. больных, страдающих ожирением: 7% всего населения планеты
- около 1 млрд. - избыточная масса тела: 30% населения
- **К 2025 г.** количество больных ожирением удвоится и будет составлять
 - до 45 – 50% населения США
 - до 30 – 40% населения Австралии и Великобритании



ГЕПАТИТ С И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

- **HCV vs HBV: 21% и 12%** (Mason 1999)
- **HCV vs контроль: 23,6% и 9,4%** (Caronia 1999)
 - **HCV-цирроз vs HBV-цирроз: 24,4% и 7,9%**
- **У HCV-положительных лиц старше 40 лет риск СД-2 в 3 раза выше, чем у HCV-негативных** (Mehta 2000)
- **За 9-летний период риск СД-2 в 12 раз выше у HCV-положительных** (Mehta 2003 - метаанализ)
- ✓ **Преобладающий генотип 2a**

Метаболический синдром

- **1980 год М. 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 выше верхней квантили распределения показателя 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 – АТР 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);

↑ 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, 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 мкМЕ/мл) в плазме крови натощак (менее 6,0 – критерий наличия ИР).

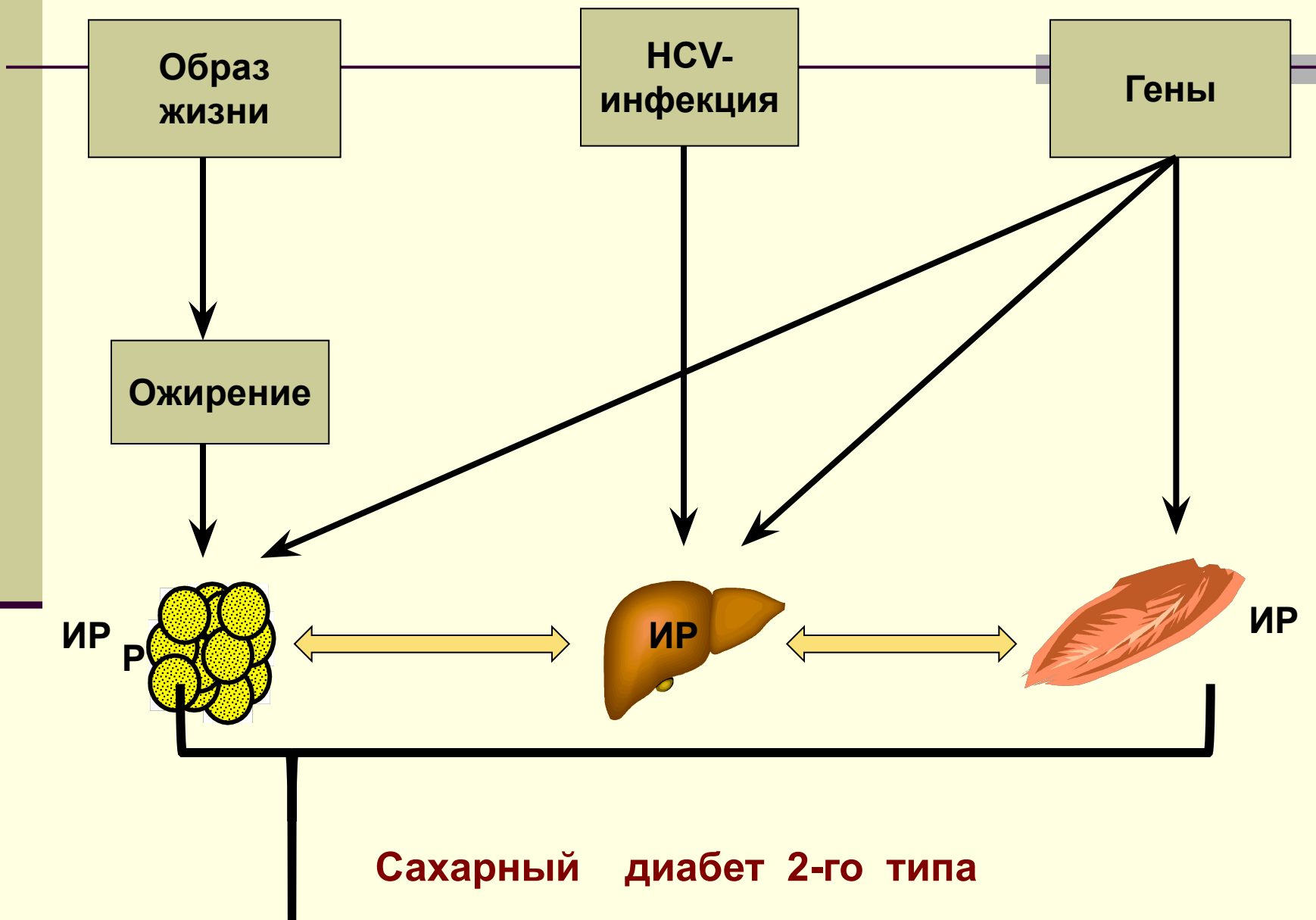
**ИСПОЛЬЗОВАТЬ ВЫШЕОПИСАННЫЕ ТЕСТЫ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИР ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ 2 ТИПА НЕ РЕКОМЕНДУЮТ, Т.К.
ПРИ НЕМ ПРОИСХОДИТ «НОРМАЛИЗАЦИЯ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНСУЛИНА, ОДНАКО ЭТО
ГОВОРIT О ПОЛНОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ
ИСТОЩЕНИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, А
НЕ О ВОССТАНОВЛЕНИИ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ.**

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.**

Powell E.E., 1990

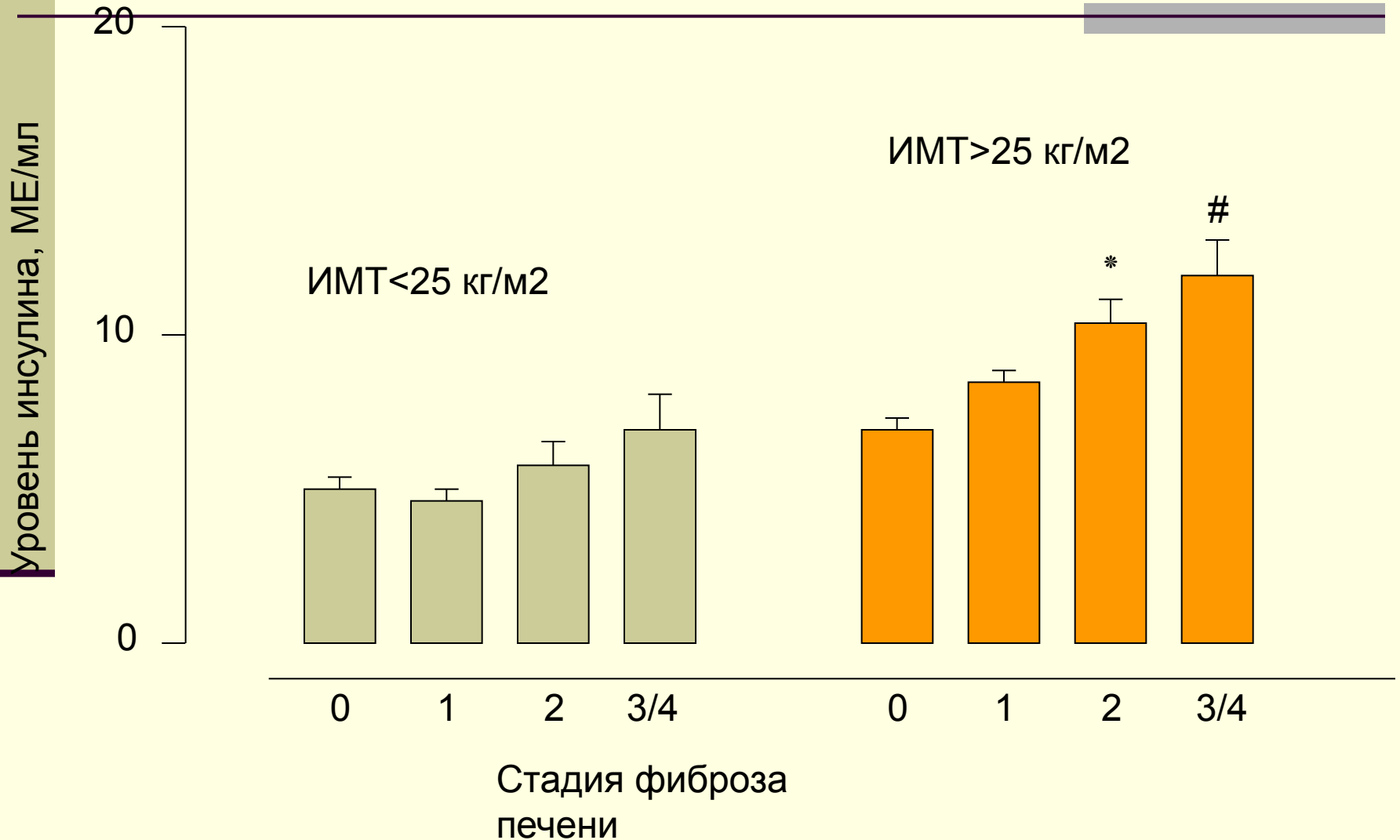
Факторы риска развития инсулинорезистентности



КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИР У БОЛЬНЫХ ХГС

- **ИР** – независимый фактор прогрессирования фиброза при ХГ С. (Hui 2003, Muzzi, 2005)
- **Стадия фиброза** коррелирует с выраженностью ИР, но не стеатоза. (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).

ИР, ожирение и фиброз печени при ХГС



**Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) –
основная клиническая форма поражения печени у
пациентов с сахарным диабетом тип 2 и
инсулинорезистентностью**

10-40% популяции;

69% заболеваний печени в США;

20-32% причин хронического цитолиза;

60-75% - женщины;

Аутопсии (Wanless I.R., 1990) :

НАСГ у 20% больных ожирением;

НАСГ у 1-2% с нормальным весом;

Клинико – морфологические варианты НАЖБП

1. Жировая дистрофия печени без признаков паренхиматозного воспаления.
2. Жировая дистрофия в сочетании с паренхиматозным воспалением – неалкогольный стеатогепатит
3. Жировая дистрофия в сочетании с паренхиматозным воспалением и фиброзом
4. Цирроз печени (20 – 40%).

*Все это последовательные эволюционные стадии
одного заболевания*

Патогенез стеатогепатита

□ Теория «двух ударов»

- ✓ Первый удар – жировая дистрофия (гепатоз):
окислительный стресс;
- ✓ Второй удар – стеатогепатит:
TNF/эндотоксин-опосредованное повреждение.

ДВА ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМА «ВТОРОГО УДАРА»

Эффектами ПОЛ можно объяснить основную часть наблюдаемых при стеатогепатите гистологических изменений.

Альдегиды - продукты ПОЛ (4-гидроксиноненал и малондиольдегид) - способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена.

2 патогенетических механизма стеатоза при хроническом гепатите С

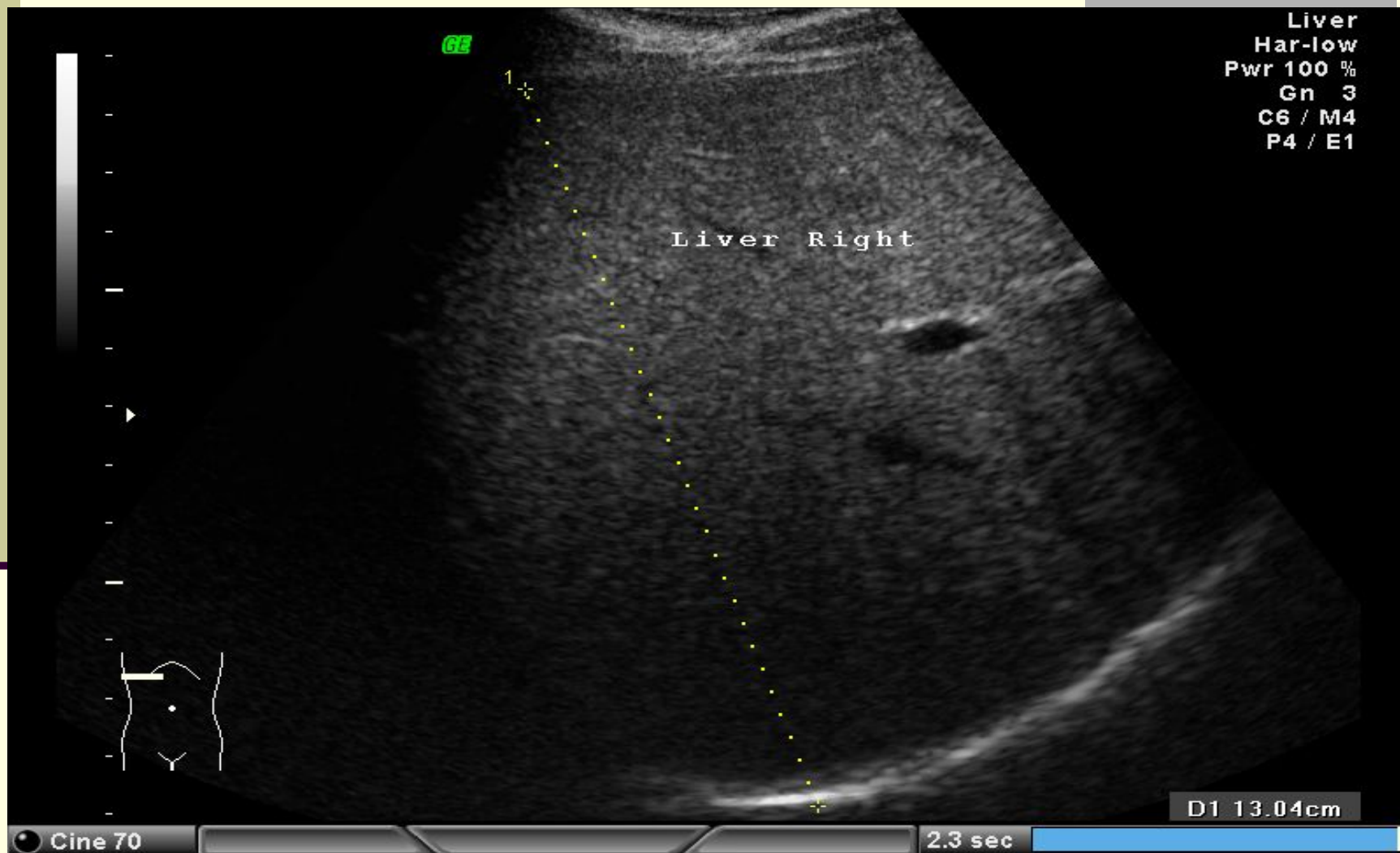
~~Связанный с репликацией HCV~~

- Ассоциирован чаще с 3 генотипом («стеатогенные» последовательности core-белка)
- Имеет выраженную интенсивность
- Вызывается блокадой секреции бета-ЛП
- Степень жировой инфильтрации коррелирует с уровнем вирусной нагрузки
- Исчезает после противовирусной терапии

~~Метаболический~~

- Ассоциирован чаще с 1 генотипом
- Степень жировой инфильтрации коррелирует с ИМТ
- Ассоциируется с инсулинорезистентностью
- Не зависит от противовирусной терапии

ИССЛЕДОВАНИЕ В РЕЖИМЕ ТРАДИЦИОННОЙ ДВУХМЕРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ («СЕРАЯ ШКАЛА» ИЛИ 2D – ЭХОГРАФИЯ). СТЕАТОГЕПАТИТ.



ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

- 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);**
- **Коррекция перегрузки железом (эксфузии крови до целевого значения ферритина ~ 130 нг/мл);**
- **Адекватное дозирование препаратов ПВТ (РБВ 13-15 мг/кг/сут; ПЕГ-ИФН α -2b 1,5 мкг/кг/нед);**
- **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.);*

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАСТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ ХГС

- *Эссенциальные фосфолипиды;*
- *Урсодезоксихолевая кислота;*
- *ГЕПАДИФ*
- *Инсулиновые сенситайзеры;*
- *СТАТИНЫ*

ГЕПАДИФ®

**эффективный гепатопротектор для лечения заболеваний
гепатобилиарной системы и коррекции нарушений
липидного и углеводного обмена.**



ГЕПАДИФ® - действие

- **Карнитин** принимает участие в активном транспорте жирных кислот через митохондриальную мембрану и нормализует процессы бета – окисления. Активное поступление в митохондрии жирных кислот усиливает окисление последних с образованием энергии и, тем самым, уменьшает синтез ТГ (триглицеридов).
- **Антитоксическая фракция экстракта печени** содержит незаменимые и заменимые аминокислоты, которые принимают участие в основных биохимических реакциях и являются донаторами сульфгидрильных и метильных групп, осуществляет дезинтоксикационное и антиоксидантное действие.
- **Витамины В (В2, В6, В12)** являются кофакторами многих ферментов, которые принимают непосредственно активное участие в синтетических процессах. За счет этого происходит нормализация белкового, углеводного и жирового обмена при метаболическом синдроме.

ГЕПАДИФ® ПРИ НАСГ

- **Цитолитический синдром:**
снижение в два раза АЛТ, АСТ
- **Мезенхимально-воспалительный:**
ГГТП, тимоловая проба - тенденция к норме
- **Холестатический:**
нормализация билирубина, ЩФ
- **Гепатоцеллюлярной недостаточности:**
восстановление белоксинтетической функции печени

Исследование: ГЕПАДИФ® в лечении больных неалкогольными стеатогепатитами (НАСГ).

Проф. Харченко Н.В., проф. Анохина Г.А.

Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л.Щупика

ГЕПАДИФ® ПРИ НАСГ

■ **Активация транспорта ЖК через митохондриальную мембрану**

■ **Усиление окислительно-восстановительных процессов в митохондриях**

■ **Активное образование энергии**

■ **Снижение маркера стеатоза ТГ в два раза**

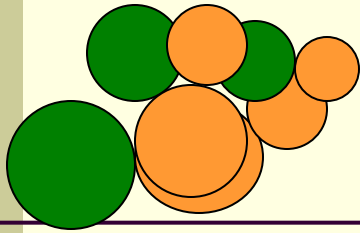
■ **Нормализация липидного обмена**

■ **Изменение индексов атерогенности**

Исследование: ГЕПАДИФ® в лечении больных неалкогольными стеатогепатитами (НАСГ).

Проф. Харченко Н.В., проф. Анохина Г.А.

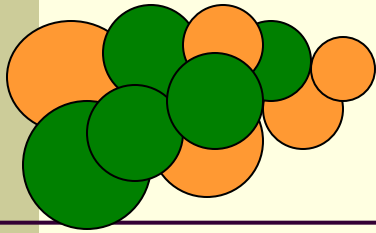
Кафедра гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л.Щупика



Гепадиф®

Дозировка и способ применения:

Инъекции: 1-2 флакона препарата растворить в 400-500 мл 5% раствора глюкозы (вводить в/в капельно) или 1 флакон препарата растворить в 20мл воды для инъекций (вводить в/в медленно со скоростью 1мл/мин).



Гепадиф®

Капсулы:

взрослым по 1-2 капсулы 2-3 раза в день, независимо от приема пищи;

детям 7-14 лет по 1-2 капсулы 2-3 раза в день, детям можно развести содержимое капсулы в 50 мл сока или воды.

НЕ РАЗВОДИТЬ В МОЛОКЕ!

Применение МНФК «ГРИНИЗАЦИЯ»[®] при заболеваниях печени

- способствует замедлению фиброза и регрессии предшествующего фиброза
- ослабляет усиленную продукцию коллагена в печени
- стимулирует регенерацию гепатоцитов
- оказывает апоптомодулирующее действие
- нормализует проницаемость сосудистой стенки и увеличивает ее резистентность
- улучшает микроциркуляцию.

Применение МНФК «ГРИНИЗАЦИЯ»[®] с **нормализует следующие показатели крови:**

- **гемопоз (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты)**
- **общий белок**
- **белковые фракции**
- **липидограмму (триглицериды, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП),**
- **С-реактивный белок,**
- **уровень билирубина**
- **активность сывороточных трансаминаз**

**Рекомендуется применение МНФК
«ГРИНИЗАЦИЯ»[®] в сочетании с интерферонами
и другими противовирусными препаратами,
для снижения побочных эффектов
(токсических влияний, тромбоцитопении и
агранулоцитоза) и повышения эффективности
специфической терапии**

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

■ Предварительная терапия:

■ этсет (аторвастатин) 10 мг/сут (4 нед);

■ Противовирусная терапия:

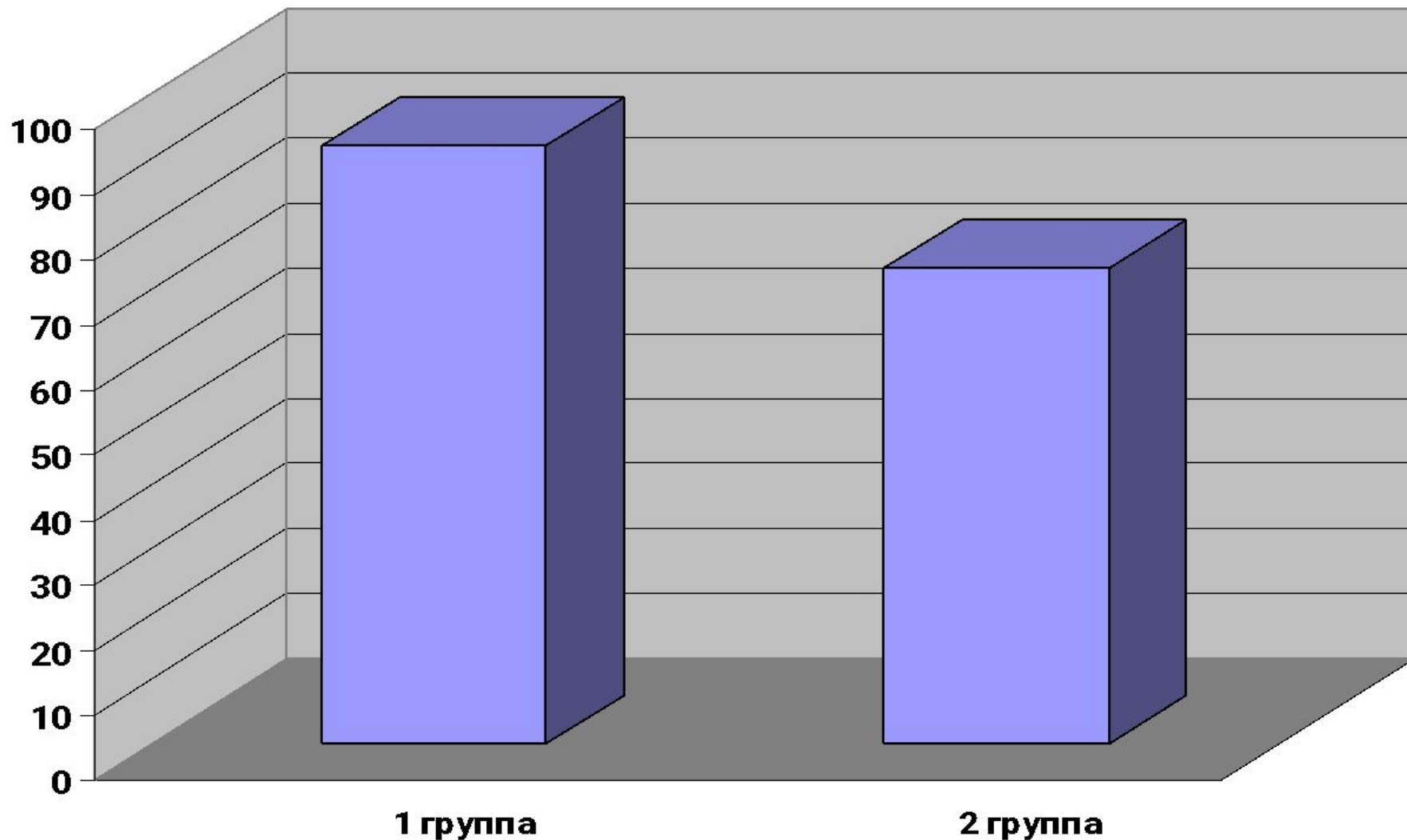
■ Альфарекин (Интерферон α -2b) 3 млн МЕ x 3 р/нед (24 нед);

■ 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.**

ВЛИЯНИЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ АТОРВАСТАТИНОМ 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.**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ