



О.А. Голубовська, Х.О. Пронюк

Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Стеатоз, інсулінорезистентність і хронічний гепатит С: патогенетичні механізми та клінічне значення

Ключові слова

Хронічний гепатит С, інсулінорезистентність, стеатоз печінки, фіброз,
протівірусна терапія.

Гепатит С є актуальною проблемою сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С зумовлене його значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних виявів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень [3, 4]. За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С (ВГ-С) інфіковано до 1 млрд осіб, а кількість хворих на хронічний гепатит С (ХГ-С) становить близько 200 млн. Нині спостерігається пандемія гепатиту С (ГС), яка за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4—5 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції [3, 33]. Згідно з підрахунками протягом наступних 20 років щорічна смертність від інфекції ВГ-С зростає на 150—200 %, а пік смертності очікується в 2018 р. [23].

На сучасному етапі інфекцію ВГ-С розглядають як первинно-хронічне захворювання, оскільки у 75—85 % інфікованих пацієнтів розвивається ХГ-С. При потрапленні вірусу в організм людини зазвичай виникає гострий ГС, який у більшості випадків має безсимптомний перебіг. Приблизно у 1—5 % хворих виникає жовтянична форма захворювання, перебіг якої має низку особливостей і зазвичай закінчується повним одужанням з позбавленням організму від вірусу [3, 23, 33].

ХГ-С протягом тривалого періоду не супроводжується вираженими симптомами. Цим пояснюється пізня його діагностика. У клінічній практиці ХГ-С часто виявляють уже на стадії сформованого хронічного процесу, а іноді — цирозу печін-

ки (ЦП) [4]. Некомпенсований ЦП, гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), як термінальна стадія ураження печінки, етіологічно пов'язані з ВГ-С. У розвинених країнах це є провідним показанням до трансплантації печінки [21, 23]. Ще однією особливістю перебігу ХГ-С є наявність різноманітних позапечінкових виявів із залученням у патологічний процес ендокринної, кровотворної системи, міокарда, шкіри, суглобів, очей та інших органів і систем, які можуть не лише маскувати основні вияви захворювання, а й виходити на перший план у клініці захворювання, що зумовлює велику кількість діагностичних помилок та впливає на прогноз захворювання. На нинішньому етапі хронічну інфекцію ВГ-С розглядають як поліорганну системну патологію [3, 4, 23].

Відповідно до сучасних уявлень існує низка чинників, які впливають на природний перебіг ХГ-С та ефективність проведення специфічної протівірусної терапії (ПВТ), а саме: коінфікування іншими гепатотропними вірусами, різні токсичні чинники, так звані фактори пацієнта, до яких належать вік, стать, раса, генетичні особливості, а також генотип вірусу, вірусне навантаження [2, 3, 5]. Однак, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених проблемі інфекції ВГ-С, механізми прогресування захворювання ще повністю не вивчено, зокрема це стосується перебігу ХГ-С на тлі різної супутньої патології печінки.

Останнім часом увагу дослідників привертає наявність стеатозу печінки (СП) у пацієнтів з ХГ-С. Це особливо важливо нині, враховуючи

той факт, що проблема надмірної маси тіла та ожиріння виходить на перший план у більшості країн світу. Так, за даними ВООЗ, ожиріння набуло епідемічного поширення та виявляється у близько 30 % населення Європейського регіону [7].

Акумуляція жирів у гепатоцитах, так званий стеатоз, як один з виявів неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є досить поширеним явищем серед осіб без супутньої патології печінки, які не вживають алкоголь. У великих популяційних дослідженнях, проведених у США та Італії, виявлено стеатоз у 35 % загальної людської популяції та у 75 % осіб з надмірною масою тіла. На думку авторів, ці показники продовжують зростати [9, 10]. Раніше припускали, що наявність стеатозу печінки зумовлює її ураження лише у невеликій кількості індивідів за умов відсутності іншої супутньої патології печінки. Фактично лише у 2 % осіб із загальної популяції наявність гепатостеатозу призводить до формування клінічно значущого захворювання печінки — неалкогольного стеатогепатиту, який супроводжується підвищеними рівнями активності амінотрансфераз та прогресуванням до фіброзу/цирозу печінки (у 10—20 % випадків, за даними різних авторів) [9, 10].

На сучасному етапі вважається, що гепатостеатоз може по-іншому впливати на прогресування різної патології печінки, зокрема ХГ-С [11, 12, 39, 42]. Тому стеатоз не можна завжди розглядати як доброякісний процес та ігнорувати. Його наявність слід розглядати як ко-фактор, який здатний впливати на тяжкість перебігу та прогресування захворювання печінки, а також на наслідки терапії таких хворих [9, 39].

Значний інтерес викликає питання щодо впливу стеатозу печінки на природний перебіг ХГ-С та ефективність ПВТ. На думку багатьох дослідників, стеатоз належить до чинників, які прискорюють прогресування патології печінки, розвиток ЦП та негативно впливають на досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) при проведенні специфічної ПВТ [11, 12, 18, 36]. У пацієнтів з інфекцією ВГ-С СП трапляється в 2,5 рази частіше, ніж у загальній популяції, жирова дистрофія гепатоцитів має місце у близько 50 % інфікованих пацієнтів [6, 49]. Стеатоз найчастіше виявляють при дослідженні гістологічних препаратів печінки у хворих з ХГ-С порівняно з іншими хронічними захворюваннями печінки, такими як хронічний гепатит В, автоімунний гепатит [6].

Стеатоз печінки при ХГ-С

Диференціюють дві можливі форми стеатозу при ХГ-С: метаболічний та вірусіндукований [5, 49].

Метаболічний стеатоз може визначатися при всіх генотипах вірусу, але найчастіше розвивається за наявності відомих чинників ризику розвитку НАЖХП, таких як ожиріння, гіперліпідемія, порушення толерантності до глюкози. Виникнення метаболічного стеатозу безпосередньо не пов'язане з інфекцією ВГ-С, однак наявність цієї патології печінки може асоціюватися з прогресуванням фіброзу [5, 50].

Друга форма стеатозу у пацієнтів з ХГ-С може виникати як результат прямого впливу вірусу, переважно це стосується 3-го генотипу, шляхом взаємодії між core протеїном ВГ-С та гепатоцитом, механізм якої ще не вивчено [30]. Цей тип СП також призводить до швидкого прогресування захворювання. Деякі автори визнають роль вірусіндукованого стеатозу як єдиного шляху цитопатичної дії вірусу ГС [5, 43, 49]. Деякі дослідники показали, що СП при ХГ-С асоціюється з вищою частотою розвитку ГЦК, незалежно від віку, наявності ЦП та лікування інтерферонами [41].

Макровезикулярний стеатоз у пацієнтів з інфекцією ВГ-С локалізується в перипортальних зонах на відміну від централобулярного стеатозу, який є характерним для істинної НАЖХП [49]. Усе це наводить на думку, що ВГ-С може на пряму зумовлювати стеатоз у пацієнтів з ХГ-С, аніж бути просто випадковою знахідкою.

Деякими авторами показано, що 3-й генотип ВГ-С незалежно асоційований зі стеатозом печінки у пацієнтів з ХГ-С [28, 44, 49]. У низці досліджень виявлено пряму залежність між вираженістю СП та вірусним навантаженням при 3-му генотипі ВГ-С [12, 28, 43]. Також було встановлено, що стеатоз, який первинно виявлявся у пацієнтів із 3-м генотипом інфекції ВГ-С, зазнавав зворотного розвитку при досягненні СВВ на терапію пегельованим інтерфероном-альфа та рибавирином, однак, при рецидивах інфекції ВГ-С у цієї категорії пацієнтів знову відзначено появу СП [28, 49, 42].

При інших генотипах ВГ-С у низці первинних досліджень зв'язку між рівнем вірусемії та вираженістю СП, а також його регресії при досягненні СВВ не виявлено [43, 44]. Всі ці знахідки вказують на безпосередню здатність 3-го генотипу ВГ-С індукувати розвиток гепатостеатозу у пацієнтів з ХГ-С.

Дослідження останніх років показали, що інші генотипи вірусу, зокрема 1b генотип, також чітко асоціюються з гепатостеатозом, тому було запропоноване нове визначення: вірусасоційований стеатогепатит (ВАСГ) [39, 40]. В окремих дослідженнях відзначено зниження вираженості стеатозу при досягненні СВВ у пацієнтів з не третім

генотипом. Зокрема, в одному з досліджень було встановлено зменшення стеатозу у 46 % пацієнтів та повне його зникнення у 29 % пацієнтів, інфікованих нетретім генотипом при досягненні СВВ. У цьому дослідженні також було показано зменшення вираженості стеатозу у пацієнтів з 3-м генотипом після зниження маси тіла, що підтверджує, що «фактори пацієнта» також беруть участь у розвитку СП у цієї групи пацієнтів [7].

Неоднозначними є результати досліджень впливу СП на прогресування її фіброзу. Так, у низці досліджень виявлено позитивну кореляцію між гепатостеатозом та прогресуванням фіброзу при інфекції ВГ-С [11, 18, 39]. В інших дослідженнях, при оцінці інших факторів, асоційованих зі стеатозом, зв'язок між ним та фіброзом був недостовірним [12]. Одні автори вказували на кореляцію стеатозу із фіброгенозом лише при 1-му генотипі, інші доводили специфічну асоціацію лише з 3-м генотипом, стеатозом та прогресуванням фіброзу [40, 44]. У кількох дослідженнях наявність стеатозу асоціювалася з прогресуванням фіброзу незалежно від генотипу [18].

Отже, питання щодо зв'язку між стеатозом та фіброзом печінки при ХГ-С, а також щодо впливу генотипу вірусу на фіброгеноз при цьому захворюванні залишається не з'ясованим. Більшість сучасних дослідників вважають, що СП є кофактором прогресування патології печінки при ХГ-С [12, 18, 44].

Таким чином, протягом останнього десятиліття виявлено асоціацію між ВГ-С інфекцією, стеатозом печінки, інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом 2 типу, однак причинно-наслідкові зв'язки, які лежать в основі співіснування цих феноменів, остаточно не з'ясовані. На думку багатьох авторів, наявність стеатозу та/чи ІР при гепатиті С (ГС) впливає на прогресування фіброзу та відповідь на противірусну терапію при ХГ-С [11, 18, 19, 42, 45].

Механізми стеатогенезу при ХГ-С

Механізми, за допомогою яких ВГ-С та його структурні субодиниці зумовлюють накопичення жиру в гепатоцитах, та розвиток гепатостеатозу, вивчено недостатньо. Це спричинено відсутністю адекватних культур тканин і тваринних моделей, які б підтримували реплікацію вірусу ГС. Наявні дані ґрунтуються на результатах експериментів на системах, які надлишково експресують окремі білки вірусу в культурі клітин, та на трансгенних мишах [5, 48].

Описано кілька механізмів, через які інфекція ВГ-С може безпосередньо спричинити стеатоз печінки. Так, вірус гепатиту С може *de novo* вражати біосинтез жирних кислот, збірку та секре-

цію тригліцеридів і пероксидацію ліпідів [48]. Також показано локалізацію core-протеїну ВГ-С на периферії тригліцерид-збагачених жирових включень та на цитозольній поверхні мембрани ендоплазматичного ретикулуму, який разом з ліпідами та іншими протеїнами може брати участь у збірці ліпопротеїдів дуже низької щільності і таким чином порушувати секрецію тригліцеридів гепатоцитами. Секреція ліпідів також може бути порушена через вплив ВГ-С на активність мікросомального тригліцеридтранспортного протеїну, який бере участь у синтезі та секретії ліпопротеїдів дуже низької щільності, які містять аполіпопротеїн-В [22, 30]. Усе це призводить до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах та розвитку СП.

Core-протеїн ВГ-С індукує оксидативний стрес і перекисне окиснення ліпідів, яке нерідко супроводжується накопиченням жиру в печінці [5, 15]. Показано, що, зокрема, 3-й генотип ВГ-С здатний індукувати транскрипцію стерол-коензим-А-десатурази — ензиму бета-окиснення жирних кислот, який лімітує швидкість, впливаючи на метаболізм жирних кислот. Також серцевинний протеїн зумовлює мітохондріальні пошкодження та оксидативний стрес, що впливає на пероксидацію ліпідів [22, 30].

Хоча накопичення внутрішньоклітинного жиру в гепатоцитах відбувається при інфікуванні ВГ-С різних генотипів, експресія core-протеїну ВГ-С 3-го генотипу призводить до накопичення жиру, втричі вираженішому, ніж при 1-му генотипі [31]. Для подальшого дослідження механізмів, через які різні генотипи ВГ-С можуть по-різному впливати на депонування жирів у печінці, Jackel-Cram та співавт. вивчали *de novo* ліпідний синтез та акумуляцію тригліцеридів у культурі клітин гепатоми, трансфікованої серцевинними генами генотипів 3a та 1b ВГ-С з визначенням ефекту цих генів на експресію FAS-ліганда, який відіграє основну роль у синтезі жирних кислот [31]. Вони показали, що активність FAS-ліганда була вищою при генотипі 3a порівняно з генотипом 1b ВГ-С. Установлено, що фенілаланін в 164-й позиції в core-протеїні 3-го генотипу може бути ключовим у детермінації посиленої регуляції FAS-ліганда і припустили, що цей молекулярний механізм може бути основою прямого стеатогенного ефекту ВГ-С 3-го генотипу [30, 31].

Hougloux та співавт. продовжили дослідження в цьому напрямі. Вони *in vitro*, використовуючи клітинну модель з нирки хом'ячків, досліджували, чи посилює core-протеїн ВГ-С індукцію акумуляції ліпідних крапель у культурі клітин. Порівнявши амінокислотну послідовність core-протеїну ВГ-С при різних генотипах, вони вста-

новили наявність фенілаланіну в 164-й позиції у більшості зразків 3-го генотипу, тоді як при інших генотипах 164 позиція була зайнята тирозином [16]. Дослідники замінили у низькостеатогенному генотипі 1а амінокислотний залишок тирозину в 164-й позиції на фенілаланін. У дизайні дослідження культури клітин були трансфіковані нативним (з тирозиною послідовністю) та мутантним (з фенілаланіном в 164-й позиції) соге-протеїном генотипу 1а. Отримані результати засвідчили, що ступінь акумуляції жирових крапель у клітинах з мутантним соге-протеїном була значно більшою, аніж у клітин зі звичайним соге-протеїном [16]. Дослідники припустили, що фенілаланін має більшу афінність до ліпідів, аніж тирозин, і як результат — молекули фенілаланіну (характерні для 3-го генотипу ВГ-С) діють як ядро для акумуляції ліпідних крапель [16, 22, 30].

Таким чином, хоча в багатьох сучасних літературних джерелах стеатоз при 3-му генотипі розглядається як «вірусний», а при нетретьому — як «метаболічний» (зумовлений «факторами пацієнта»), точніше буде говорити про комбінацію цих двох факторів, однак це питання потребує подальших досліджень.

Так званий метаболічний стеатоз може бути непрямим наслідком вірусної інфекції, оскільки ВГ-С, на думку деяких авторів, може провокувати метаболічні порушення через розвиток синдрому ІР [32].

Інсулінорезистентність та інфекція ВГ-С

ІР розглядають як стан, при якому виникає необхідність у вищих концентраціях інсуліну, ніж у нормі, для реалізації його біологічного ефекту, а також як стан, при якому нормальний вміст інсуліну не може забезпечувати його метаболічні функції. В результаті ІР розвивається гіперінсулінемія в крові.

Для визначення рівня ІР розроблено і запропоновано багато методів. На сьогодні найпоширенішим методом для визначення ІР у масштабних епідеміологічних та клінічних дослідженнях є розрахунок індексу НОМА, запропонованого D.R. Matthews та співавт. у 1985 р., за формулою:
$$\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін сироватки натще (мкОД/мл)} \cdot \text{глюкоза у плазмі натще (ммоль/л)}}{22,5}$$

Нормою є НОМА < 2,7. Що вищим є індекс НОМА, то нижчою є чутливість до інсуліну і відповідно вищою ІР.

У 2003 р. J.M. Hui та співавт. продемонстрували більшу частоту розвитку ІР у пацієнтів із ХГ-С порівняно із загальною популяцією [51]. Подальші дослідження підтвердили наявність асо-

ціації між ІР та інфекцією ВГ-С [19, 26, 38]. Оскільки виражений фіброз/цироз печінки, незалежно від етіології, може спричинити гіперінсулінемію як наслідок ІР, J.M. Hui та співавт. у своєму дослідженні, виключивши пацієнтів з вираженим фіброзом, показали, що навіть серед пацієнтів з мінімальним фіброзом (F0-F1) середні значення індексу НОМА-ІР були вищими порівняно з контрольною групою [27]. Отже, ВГ-С може індукувати розвиток ІР вже на ранніх стадіях захворювання.

У розвитку ІР при ХГ-С може відігравати певну роль як стеатоз печінки, так і сам ВГ-С, однак причинно-наслідкові зв'язки такої взаємодії ще остаточно не з'ясовано.

Показано, що соге-протеїн ВГ-С знижує експресію субстрат інсулінового-рецептора 1 (СІР-1) та СІР-2, пригнічує інсулін-індуковану фосфориліацію елемента р85 фосфатидиліноситол-3-кінази, інгібує активацію 6-фосфофрукто-2-кінази, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів та, відповідно, до зниження засвоєння глюкози печінковими клітинами [30]. Окрім цього, при виникненні запальної відповіді на інфекцію ГС посилена продукція різних цитокінів, таких як ФНП- α та супресора цитокінового сигналізування 3, призводить до пригнічення тирозинового фосфорилування СІР-1 та СІР-2, поглиблюючи явище ІР. ВГ-С може напряду зумовлювати розвиток ІР через протеосомну деградацію СІР-1 [25].

У дослідженні, проведеному Kazuhiko Koike (Токіо, 2005) з використанням тваринних моделей, встановлено можливість розвитку гіперінсулінемії та ІР у трансгенних мишей, трансфікованих соге-протеїном ВГ-С, та показано здатність соге-протеїну ВГ-С зумовлювати розвиток ІР *in vivo* [32].

Отже, ІР може бути як наслідком безпосереднього впливу інфекції ВГ-С через прямі вірусозалежні механізми, так і результатом активації запальної відповіді через посилення продукції ФНП- α та інших цитокінів. Ці порушення можуть діяти синергічно з уже існуючими метаболічними чинниками ризику та призводити до розвитку гепатостеатозу та ЦД 2 типу, який є частою знахідкою при ХГ-С [38].

Обговорюється також можливість впливу ІР на ступінь реплікації ВГ-С. Так, в одній з експериментальних робіт продемонстровано, що сам факт гіперінсулінемії призводить до посилення реплікації ВГ-С *in vitro* [47]. Суперечливими залишаються питання, чи призводить активна реплікація ВГ-С напряду до ІР, чи, навпаки, гіперінсулінемія посилює реплікацію вірусу; чи характерна ІР для всіх генотипів ВГ-С, чи вона є ква-

зіспецифічною. Більшість авторів указують на більш виражену ІР у пацієнтів з 1-м та 4-м генотипами. Однак не всі дослідники погоджуються з цим, вказуючи на більш виражену ІР при 2а генотипі порівняно з 1-м генотипом, а деякі дослідження взагалі не виявили асоціації між ІР та генотипом ВГ-С [37, 38].

Вивчається питання щодо впливу вірусного навантаження на формування та вираженість ІР. У деяких дослідженнях вказується на асоціацію між вираженістю ІР та вірусним навантаженням, а також на зниження ІР з досягненням СВВ [26]. В інших дослідженнях такої асоціації не виявлено [34]. Отже, дані стосовно зв'язку вірусного навантаження з вираженістю ІР та впливу на неї ПВТ є суперечливі та потребують подальших досліджень.

Важливість вивчення ІР при ХГ-С зумовлена її можливим впливом на прогресування фіброзу печінки, оскільки ІР та пов'язана з нею гіперінсулінемія безпосередньо призводять до активації зірчастих ендотеліоцитів та в асоціації з гіперглікемією спричиняють підвищення ростового фактора сполучної тканини (СТGF), що є ключовим цитокіном у фіброгенезі печінки [24, 27, 35].

Результати кількох опублікованих досліджень свідчать, що ІР та/або ЦД 2 типу є значущими та незалежними чинниками розвитку фіброзу у різних категорій пацієнтів, а у пацієнтів з ХГ-С призводять до достовірно швидшого прогресування фіброзу порівняно з пацієнтами без ІР чи ЦД [19, 24, 27].

За результатами інших досліджень встановлено, що саме ІР є основною детермінантою вираженого фіброзу, незалежно від ступеня стеатозу [35]. Не погоджуються з такими висновками L. Fartoux та співавт. В їхньому дослідженні показано, що серед пацієнтів з 1 генотипом ВГ-С хоча й визначався виражений взаємозв'язок між рівнями циркулюючого інсуліну та ступенем фіброзу, однак лише стеатоз та ступінь запальних змін були незалежно асоційовані з фіброзом. Це дослідження показало, що інсулінорезистентність є швидше причиною, аніж наслідком стеатозу та фіброзу у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, а також, що підвищений рівень циркулюючого інсуліну є чинником ризику фіброзу через ІР-індукований стеатоз [19].

Таким чином, більшість авторів ІР визнають чинником прогресування патології печінки при ХГ-С через її можливий вплив на реплікацію вірусу, розвиток стеатозу, формування та прогресування фіброзу печінки. Саме тому модифікація метаболічних порушень, зокрема ІР, через зміни способу життя (дієта, фізичні навантаження) та використання фармакологічних препара-

тів може сприяти кращому досягненню СВВ та зниженню ВГ-С-асоційованої захворюваності та смертності [38].

Вплив ІР та стеатозу на ефективність ПВТ

Основою лікування пацієнтів з ХГ-С залишається специфічна противірусна терапія препаратами α -інтерферону (лінійними та пегельованими) і рибавірином, що дає змогу досягти СВВ у 40—60 % пацієнтів з 1-м генотипом вірусу та у 80—90 % пацієнтів, інфікованих вірусом генотипів 2 та 3 [5, 23, 33].

Накопичується все більше доказів того, що ІР є одним з важливих негативних прогностичних факторів формування СВВ [6, 8, 17, 45]. Важливість ІР для прогнозування досягнення СВВ показано в дослідженні, в якому виявлено, що частота СВВ у пацієнтів з 1-м генотипом ВГ-С мала зворотний зв'язок з індексом НОМА [45].

Результати метааналізу, проведеного з метою виявити вплив ІР на досягнення СВВ при ХГ-С, засвідчили, що підвищений рівень НОМА-ІР корелює з нижчим показником досягнення СВВ при терапії пегельованим α -2а інтерфероном/рибавірином при всіх генотипах ВГ-С [17].

В іншому дослідженні було оцінено вплив ІР та гіперінсулінемії на 24-годинну вірусологічну відповідь при терапії пегельованими інтерферонами/рибавірином у пацієнтів з ХГ-С. Зниження кількості вірусної HCV-RNA, яке спостерігали через 24 год після першої ін'єкції пегельованого інтерферону було нижчим ($\lg(0,7 \pm 0,8)$) у пацієнтів з НОМА ≥ 3 порівняно з тими, в яких НОМА < 3 ($\lg(1,7 \pm 0,8)$; $p = 0,001$). Знижена 24-годинна відповідь на пегельований інтерферон у пацієнтів з високими вихідними рівнем інсуліну та НОМА-ІР корелювала зі зниженими рівнем досягнення швидкої вірусологічної відповіді та СВВ. Результати багатоваріантного аналізу, який включав такі показники, як вік пацієнтів, генотип ВГ-С та стадія фіброзу, також свідчили про те, що вихідний рівень інсуліну є основною незалежною величиною, яка впливає на 24-годинну відповідь на пегельований інтерферон [8].

Таким чином, гіперінсулінемія знижує клітинну відповідь на пегельований інтерферон у пацієнтів з ХГ-С та ІР [8]. Механізм розвитку резистентності до інтерферону пов'язують зі здатністю ВГ-С стимулювати супресори цитокінового сигналу (SOCS), які беруть участь у блокуванні як інсулінового, так і інтерферонового сигналу [5, 47].

Отже, згідно з результатами більшості досліджень, у хворих ХГ-С навіть без наявних ознак ЦД 2 типу є доцільним виявлення ІР, оскільки її вира-

женість корелює з індексом фіброзу, а також негативно впливає на ефективність ПВТ [5, 17, 27, 32].

У практикуючих лікарів великий інтерес викликає питання впливу стеатозу печінки при ХГ-С на ефективність специфічної ПВТ. У низці досліджень було показано негативний вплив СП на її ефективність [36, 42, 46]. Зокрема, у великому когортному дослідженні встановлено, що стеатоз можна розглядати як незалежний фактор, що знижує досягнення вірусологічної відповіді, тоді як відсутність стеатозу асоціювалась із більшою ймовірністю досягнення СВВ у пацієнтів з ХГ-С [20]. Аналогічні результати були отримані й іншими авторами, які підтвердили, що у пацієнтів з ХГ-С у поєднанні з НАЖХП спостерігався тяжчий перебіг захворювання та нижчий рівень досягнення СВВ [46, 50].

Не погоджуються з такими висновками Е.А. Мена та співавт., стверджуючи, що не стеатоз, а лише генотип, маса тіла пацієнта та наявність цирозу мають вплив на частоту досягнення СВВ [36]. Результати, отримані у дослідженні Г.Ш. Агаєва, засвідчили, що у пацієнтів з ХГ-С наявність стеатозу печінки, незалежно від індексу маси тіла, погіршує результати ПВТ [1]. В іншому дослідженні, в якому оцінювали взаємозв'язок між рівнями СВВ та наявністю жирової хвороби печінки при терапії пегельованими інтерферонами а-2а та рибавирином, СВВ досягнута у 28,6 % пацієнтів з ХГ-С та у поєднанні з жировою хворобою печінки проти 61,9 % у пацієнтів без жирової хвороби печінки [50]. За даними Cabezas Gelabert, попередня корекція метаболічного синдрому та стеатозу у хворих з хронічними вірусними гепатитами суттєво поліпшує прогноз ПВТ [13].

Обговорюється кілька найбільш вірогідних причин зниження рівня досягнення СВВ при ожирінні та НАЖХП, а саме зниження біодос-

тупності α -інтерферону, зокрема зниження його здатності впливати на мембрану гепатоцитів за наявності стеатозу, імунну дисрегуляцію, супресія цитокінів при ожирінні [25].

Таким чином, накопичено достатньо даних, які свідчать, що наявність стеатозу та ІР у пацієнтів з ХГ-С є маркерами неефективності терапії. Стеатоз, незалежно від його форми (вірусіндукований, метаболічний чи поєднання обох форм), погіршує прогноз відносно швидкості прогресування фіброзу при ХГ-С, однак виявлення форми стеатозу у конкретного хворого та інших ознак НАЖХП може допомогти обрати метод терапії [5].

Отримані дані про комплексний взаємозв'язок між ІР, стеатозом та ХГ-С відкривають нові можливості терапевтичного впливу. В терапії пацієнтів із супутнім метаболічним стеатозом/НАЖХП дедалі більшу увагу приділяють зменшенню маси тіла, корекції ІР, тоді як у хворих з вірус-індукованим стеатозом основним завданням є елімінація вірусу [5, 24]. Однак останнім часом з'явилися публікації, в яких йдеться про необхідність корекції супутнього стеатозу також у пацієнтів з 3-м генотипом (вірусіндукованим стеатозом) інфекції ВГ-С [5]. У низці досліджень показано, що використання інсулінових синтетайзерів сприяє зменшенню як жирової, так і запальної інфільтрації печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит, відповідно використання цих препаратів може бути доцільне при лікуванні пацієнтів з ХГ-С та метаболічним стеатозом [14]. Активно вивчається використання статинів у комплексній терапії ХГ-С, враховуючи їхній інгібувальний вплив на реплікацію ВГ-С [29].

Перспективою подальших досліджень є пошук методів терапії ІР та стеатозу, стеатозіндукованого фіброзу при хронічному гепатиті С.

Список літератури

1. Агаєва Г.Ш. Влияние стеатоза печени на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2009.— № 3.— С. 108—113.
2. Андрейчин М.А., Рябоконт О.В. Вплив шкідливих факторів виробничого і невиробничого характеру на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С // Інфекційні хвороби.— 2004.— № 3.— С. 19—24.
3. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журн. практ. лікаря.— 2002.— № 6.— С. 7—14.
4. Гураль А.Л., Мариевський В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине // Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби).— 2011.— № 1.— С. 9—18.
5. Дуболазова Ю.В., Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины, два решения // Рос. мед. вести.— 2008.— Т. 12, № 3.— С. 7—10.
6. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела // Рос. гепатол. форум.— 2006.— № 3.— С. 21—26.
7. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий / Региональные публикации ВОЗ. Европейская серия.— № 96.— С. 51—52.
8. Bortoletto G. et al. Hyperinsulinaemia reduces the 24-h virological response to PEG-interferon therapy in patients with chronic hepatitis C and insulin resistance // J. Viral. Hepatol.— 2010.— Vol. 17 (7).— P. 475—80.
9. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy // Ann. Intern. Med.— 2000.— Vol. 132.— P. 112—117.
10. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United

- States: impact of ethnicity // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40.— P. 1387—1395.
11. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F 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.— Vol. 52.— P. 288—292.
 12. Cross T.J., Quaglia A., Hughes S. et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection // *J. Viral. Hepatol.*— 2009.— Vol. 16 (7).— P. 492—499.
 13. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // *Rev. Clin. Esp.*— 2004.— Vol. 204 (12).— P. 632—635.
 14. Caldwell S.H., Argo C.K. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 40.— P. 61—66.
 15. Choi J., Ou J.H. Mechanisms of liver injury. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2006.— Vol. 290 (suppl. 5).— P. 847—851.
 16. Emmanuelle B., Christophe H. Hepatitis C virus-like particle budding: Role of the core protein and importance of its asp // *J. Virol.*— 2003.— Vol. 77, 18.— P. 10131—10138.
 17. Eslam M., Aparcero R., Kawaguchi T. et al. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2011.— Vol. 34 (3).— P. 297—305.
 18. Franck C., Noursbaum J.B., Richecoeur M. et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients // *Gastroenterologie clinique et biologique*.— 2004.— Vol. 28.— P. 272—278.
 19. Fartoux L., Poujol-Robert A., Guerchot J. et al. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C // *Gut*.— 2005.— N 54.— P. 1003—1008.
 20. Fujie H., Yotsuyanagi H., Moriya K. et al. Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis // *J. Med. Virol.*— 1999.— N 59.— P. 1415.
 21. Goodgame B., Shaheen N.J., Galanko J., El-Serag H.B. The risk of end stage liver disease and hepatocellular carcinoma among persons infected with hepatitis C virus: publication bias // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98.— P. 2535—2542.
 22. Gabriel P., Sabile A., Letteron F. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis // *The FASEB J.*— 2002.— Vol. 16.— P. 185—194.
 23. Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study // *BMJ*.— 2002.— Vol. 324.— P. 450—453.
 24. Hickman I.J., Powell E.E., Prince J.B. et al. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy // *J. Hepatol.*— 2003.— Vol. 39.— P. 1042—1048.
 25. Hotamisligil G.S., Budavari A., Murray D., Spiegelman B.M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α // *J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol. 94.— P. 1543—1549.
 26. Hsu C.S., Liu C.J., Liu C.H. et al. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C // *Liver Int.*— 2008.— Vol. 28.— P. 271—277.
 27. Hui J.M., Sud A., Farrell G.C. et al. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected] // *Gastroenterology*.— 2003.— Vol. 125.— P. 1695—1704.
 28. Hezode C., Roudot-Thoraval F., Zafrani E.S. et al. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections // *J. Viral. Hepat.*— 2004.— Vol. 11.— P. 455—458.
 29. Ikeda M., Abe K., Yamada M. et al. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon // *Hepatology*.— 2006.— Vol. 44.— P. 117—125.
 30. Jude A., Paulon A. Fatty liver in chronic hepatitis C infection: unravelling the mechanisms // *Gut*.— 2007.— Vol. 56.— P. 1186—1188.
 31. Jackel-Cram C., Babiuk L.A., Liu Q. Up-regulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype-3a core has a stronger effect than genotype-1b core // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 3.— P. 130—148.
 32. Kazuhiko K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance // *Intervirology*.— 2006.— Vol. 49.— P. 51—57.
 33. Lauer G.M., Walker D.W. Hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345.— P. 41—52.
 34. Lo Iacono O., Venezia G. et al. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2007.— Vol. 25.— P. 1181—1191.
 35. Muzza A., Leonardo G., Rubbia-Brandt L. et al. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients // *J. Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 41—46.
 36. Mena E.A., Ventura O.E., Blatt L.M. et al. The role of steatosis and diabetes as a predictor of treatment response to interferon based therapies in Latino Americans with chronic hepatitis C // *Hepatology*.— 2007.— Vol. 46 (4 Suppl. 1).— P. 397A.
 37. Moucari R., Asselah T., Voitot H. et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C.— P. association with genotype 1 and 4, serum HCV RNA levels, and liver fibrosis // *Gastroenterology*.— 2008.— Vol. 134.— P. 416—423.
 38. Marco A., Riquelme A., Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications // *Ann. Hepatol.*— 2010.— N 9.— P. S112—S118.
 39. Marcello P., Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 16 (10).— P. 1171—1176.
 40. Masarone M., La Mura V., Bruno S. et al. Steatohepatitis is associated with diabetes and fibrosis in genotype 1b HCV-related chronic liver disease // *J. Viral. Hepat.*— 2007.— Vol. 14.— P. 714—720.
 41. Ohata K., Hamasaki K., Toriyama K. et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Cancer*.— 2003.— Vol. 97.— P. 3036—3043.
 42. Patton H.M., Patel K., Behling C. et al. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 40.— P. 484—490.
 43. Rubbia-Brandt L., Quardi R., Abid K. et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 // *Hepatology*.— 2000.— Vol. 33.— P. 106—115.
 44. Rubbia-Brandt L., Fabris P., Paganin S. et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way // *Gut*.— 2004.— Vol. 53.— P. 406—412.
 45. 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.— Vol. 128.— P. 636—641.
 46. Reddy K.R., Govindarajan S., Marcelli P. et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: base line host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginteron alpha 2a plus ribavirin // *J. Viral. Hepat.*— 2008.— Vol. 15 (2).— P. 129—136.
 47. Sanyal A.J., Chand N., Comar K. et al. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of HCV replication by interferon: a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 40.— P. 179A.
 48. Shi S.T., Polyak S.J., Tu H. et al. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins // *Virology*.— 2002.— Vol. 292 (2).— P. 198—210.
 49. Yoon E.J., Hu K.-Q. Hepatitis C virus infection and hepatic steatosis // *Int. J. Med. Sci.*— 2006.— Vol. 3 (suppl. 2).— P. 53—56.
 50. Yu Jian Wu, Li Shu Chen, Wang Gui Qiang Effects of fatty liver and related factors on HCV therapy: Results // *Liver Int.*— 2006.— Vol. 26 (2).— P. 166—172.

О.А. Голубовская, К.Е. Пронюк

Стеатоз, инсулинорезистентность и хронический гепатит С: патогенетические механизмы и клиническое значение

В последнее время все больше внимания уделяют изучению вопроса об ассоциации между инфекцией вируса гепатита С, стеатозом печени (СП) и инсулинорезистентностью (ИР), однако причинно-следственные связи, которые лежат в основе сосуществования этих феноменов, изучены недостаточно. СП среди пациентов с хроническим гепатитом С (ХГ-С) диагностируют примерно у 50 % инфицированных, также наблюдается большая частота развития ИР у пациентов с ХГ-С по сравнению с общей популяцией. Различают две основные формы СП при ХГ-С: вирусиндуцированный и метаболический. В обзоре освещены возможные патогенетические механизмы развития СП и ИР при ХГ-С, рассмотрена связь СП и ИР с прогрессированием фиброза и их влияние на эффективность противовирусной терапии при ХГ-С. Указана необходимость определения и коррекции метаболических нарушений у пациентов с ХГ-С, учитывая их негативное влияние на прогрессирование патологии печени.

O.A. Golubovska, Kh.O. Pronyuk

The pathogenic mechanisms and clinical significance of steatosis, insulin resistance and chronic hepatitis C

The recent studies are increasingly focused on the investigation of association between HCV infection, hepatic steatosis (HS) and insulin resistance (IR), however the causal relationships, underlying the co-existence of these phenomena, have been studied insufficiently. Hepatic steatosis is been diagnosed in approximately 50 % of patients with HCV-infection, and IR is revealed more frequently in patients with chronic hepatitis C than in general population. There are two different HS forms in patients with HCV: metabolic and virus-induced. The article reviews pathogenetic mechanisms of HS and IR development at HCV, and examines the relationship of HS and IR with fibrosis progression and their effects on the efficacy of anti-viral hepatitis C treatment. With account of the negative effects of the metabolic disorders on the progression of hepatic pathology in HCV patients, the necessity has been outlined for their detection and correction.

Контактна інформація

Пронюк Христина Омелянівна, аспірант
02098, м. Київ, вул. Дніпровська набережна, 26К, кв. 86
E-mail: hrystynapronuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 2 грудня 2011 р.