

## В помощь практическому врачу

УДК 616.36-002

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ СОСТАВА ТЕЛА КАК ФАКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

И. Г. Ситников<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
В. Л. Розина<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

**РЕЗЮМЕ** Выявление индивидуальных факторов риска (ФР) прогрессирования хронического вирусного гепатита С (ХВГС) – важная проблема современной гепатологии. Такие модифицируемые ФР, как инсулинорезистентность, ожирение, стеатоз печени, метаболический синдром, в целом негативно влияют на результаты противовирусной терапии.

Приведены сведения о частоте и значении инсулинорезистентности при ХВГС, нарушениях состава тела и методах его оценки.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, биоимпедансный состав тела, нутритивный статус.

\* Ответственный за переписку (corresponding author): rvl090791@gmail.com.

Вирусные поражения печени на протяжении длительного времени остаются весьма актуальными для изучения. Заболеваемость вирусным гепатитом С (ВГС) в последние 10 лет находится на стабильно высоком уровне как в России, так и в мире. Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения, вирусом гепатита С инфицировано около 3% популяции (130–150 млн человек). Примерно у 80% лиц, перенесших острую форму, заболевание приобретает хроническое течение [6, 18]. Около 400 тыс. человек ежегодно умирают от ХВГС, в основном от цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. По данным Роспотребнадзора, уровень заболеваемости гепатитами вирусной этиологии за последние пять лет не претерпел значительных изменений. Точные данные о распространенности их в России остаются неизвестными, однако общее число пациентов может достигать 4,9 млн [7, 8].

Установлены ФР прогрессирования ХВГС, которые могут влиять на эффективность лечения. К модифицируемым ФР относят инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение и стеатоз печени [11, 20].

В настоящее время установлено, что вирус (HCV) обладает тропностью не только к гепатоцитам, но и к клеткам лимфатической системы, и является причиной развития не только гепатита, фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, но и смешанного криоглобулинемического васкулита,

лимфомы, гломерулонефрита, синдрома Шегрена, сахарного диабета 2-го типа [19, 20, 36].

Считается, что инсулинорезистентность является основным патогенетическим механизмом, который приводит к неадекватному накоплению липидов в гепатоцитах, однако точно не определено, является ли она следствием особенностей макроорганизма, наличия вируса гепатита С или их сочетания [9, 19]. По данным ряда исследований, инсулинорезистентность связана с ВГС, сочетается с гиперинсулинемией у пациентов с нормальным уровнем глюкозы в крови натощак и с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, сердечных заболеваний и неалкогольной жировой болезни печени [19, 21, 32].

Процесс репликации, сборки и высвобождения вируса из гепатоцитов зависит от тесного взаимодействия с липидными каплями и липопротеинами хозяина, что может привести к стеатозу печени, особенно у пациентов, инфицированных 3-м генотипом вируса [45].

Метаболические нарушения являются неотъемлемой частью патогенеза поражений печени. У пациентов с ХВГС частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа колеблется от 24 до 50%, что примерно в пять раз выше, чем у лиц с циррозом печени [32, 35]. Инсулинорезистентность часто наблюдается у пациентов с ХВГС (25%) и реже в случае других заболеваний печени, включая гепатит В (10%) [35]. Повышение

уровня глюкозы в крови связано с уменьшением устойчивого вирусологического ответа, который способствует резистентности к инсулину, что ведет к развитию стеатоза и гепатоцеллюлярной карциномы [9].

Вирус гепатита С влияет на метаболизм инсулина как прямо, так и косвенно. Существует несколько ретроспективных и проспективных исследований, в которых анализируется связь инфекции с нарушением толерантности к глюкозе, обнаружена положительная корреляция между наличием вируса и повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа по сравнению с общей популяцией [36]. Существуют некоторые свидетельства, подчеркивающие участие хронического воспаления, вызванного вирусом гепатита С, окислительного стресса, инсулинорезистентности, стеатоза печени в прогрессировании фиброза печени в гепатоцеллюлярную карциному. Возможно, инсулинорезистентность – это только один из шагов сложного взаимодействия факторов, ведущих к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [19, 21, 35].

У пациентов с хроническими заболеваниями печени любой этиологии имеют место многочисленные патофизиологические изменения, нарушающие работу различных органов и систем, а также нарушения обмена веществ, сильное истощение скелетной мускулатуры и нарушения водно-солевого обмена. Непременной особенностью является дефицит макро- и микроэлементов различных уровней как из-за катаболической направленности метаболизма, так и из-за соблюдения пациентами ограничительной диеты.

Объектом клинического интереса является оценка питания при хронических заболеваниях печени. Нарушение питания и саркопения были признаны важнейшими осложнениями хронических заболеваний печени, серьезно влияющими на прогноз и связанными с другими осложнениями цирроза, такими как асцит и высокая подверженность инфекциям [30].

Нарушения нутритивного статуса встречаются у 20–50% пациентов с циррозом печени и связаны с прогрессированием печеночной недостаточности. Они могут быть менее выраженными у больных с компенсированным циррозом, но часто обнаруживаются при декомпенсации [30]. Недостаточное питание и потеря мышечной массы (саркопения) ассоциированы с более высокой частотой осложнений, таких как подверженность инфекциям, печеночная энцефалопатия и асцит, а также являются независимыми предикторами снижения выживаемости при циррозе и у пациентов, перенесших трансплантацию печени [31]. Учитывая эти данные, нарушения нутритивного статуса и саркопения могут быть признаны осложнениями цирроза, ухудшающими прогноз в целом. Однако следует помнить и об ожирении у пациентов с циррозом [1, 11, 16]. Сочетание потери мышечной массы и прироста жировой ткани называется сарко-

пеническим ожирением и наблюдается у значительного числа лиц с циррозом печени [30].

В настоящее время существуют только непрямые способы оценки состава тела. Оценка массы тела также может быть выполнена простыми антропометрическими методами, включая измерение окружностей, калиперометрии, которые просты в исполнении, быстры, дешевы и не зависят от задержки жидкости. Такой современный метод оценки состава тела, как рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия), позволяет измерять минеральную плотность кости, массу жира и «тощую» массу (без жира, в основном массу скелетных мышц). Однако задержка жидкости может уменьшить точность расчета по формулам, применяемым для оценки состава тела [10, 14, 15]. Кроме того, необходимость радиационного облучения, высокая стоимость и сложная логистика метода ограничивают его широкое применение для оценки состава тела.

В многочисленных исследованиях показано, что оценка состава тела с помощью биоимпедансного анализа является точной, поскольку этот неинвазивный, недорогой, безопасный и легко воспроизводимый метод, который также используют для установления уровня основного обмена веществ, состояния клеточных мембран и общего направления и скорости метаболизма, подходит для широкого использования как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике [10, 24, 27]. Биоимпедансметрия применяется для объективизации нутритивного статуса даже у пациентов, не имеющих визуальных признаков нарушения питания [12]. На основе измерения активного и реактивного сопротивления тела человека или его сегментов на различных частотах рассчитываются характеристики состава тела, такие как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса, объем и распределение жидкости в организме. Материальным субстратом активного сопротивления в биологическом объекте являются жидкости (клеточная и внеклеточная), обладающие ионным механизмом проводимости. Субстратом реактивного сопротивления (диэлектрическим компонентом импеданса) – клеточные мембраны. По величине активного сопротивления рассчитывается общее содержание воды в организме, высокая удельная проводимость которой обусловлена наличием в ней электролитов [14, 15]. Основная часть измерений выполняется по тетраполярной схеме с расположением электродов на голеностопном суставе и запястьях. В биоимпедансном анализаторе используется зондирующий ток очень низкой, безопасной амплитуды, что обеспечивает возможность не ограничивать количество и длительность повторных измерений.

Один из важных параметров – фазовый угол – получается из прямого измерения и рассчитывается как арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений [10]. Его можно интерпретировать как показатель электрического сопротивления и емкости

клеточных мембран тела человека. Теоретически фазовый угол может рассматриваться в качестве показателя питания, поскольку недоедание характеризуется изменениями в балансе жидкости и изменениями целостности клеточной мембраны [28, 36]. Было высказано предположение, что он представляет клеточную массу тела и указывает на состояние питания со значительной прогностической силой у ВИЧ-инфицированных пациентов, у больных на перитонеальном диализе, при боковом амиотрофическом склерозе и онкопатологии. Фазовый угол, полученный методом биоимпедансного анализа, является достоверным индикатором нутритивного статуса у пациентов с хроническими заболеваниями печени, может применяться как инструмент прогноза выживаемости при циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме [32].

При анализе пациентов с ХВГС и прогрессирующим фиброзом было показано, что фазовый угол является предиктором развития фиброза, так как для каждой единицы снижения имеется четырехкратное увеличение риска формирования фиброза [25, 28, 33, 34]. У лиц с ХВГС при противовирусном лечении снижение фазового угла сопровождалось усилением побочных эффектов этой терапии [27].

Ряд исследований показал, что этиотропная терапия ХВГС препаратами интерферона и рибавирина в течение 24–48 недель вне зависимости от пола и генотипа пациента сопровождается значимыми изменениями состава тела, оцененного с помощью биоимпедансного анализа [27, 34]. Наблюдается снижение значений фазового угла, общей воды организма, жировой массы тела и активной клеточной массы [27]. Данные измерений доказывают, что отношение окружности талии и бедер, а также процентное содержание жировой массы находятся в обратной зависимости от частоты наступления устойчивого вирусологического ответа [22, 23, 26, 27].

Определение состава тела доступным методом биоимпедансного анализа у пациентов с ХВГС может иметь применение в практике и требует дальнейшего изучения.

В заключение стоит подчеркнуть, что выявление индивидуальных ФР прогрессирования ХВГС – важная проблема современной гепатологии. Такие модифицируемые ФР, как инсулинорезистентность, ожирение, стеатоз печени, метаболический синдром, в целом негативно влияют как на течение заболевания, так и на результаты противовирусной терапии [11, 20].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов, Д. Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании поражений печени / Д. Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2005. – № 1. – С. 25–28.
2. Антонова, Т. В. Хронический гепатит с у больных с метаболическим синдромом / Т. В. Антонова, М. А. Романова, Е. Г. Сергеева // Журн. инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 91–96.
3. Биоимпедансное исследование состава тела населения России / С. Г. Руднев [и др.]. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. – 493 с.
4. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И. В. Гайворонский [и др.] // Вестн. СПбГУ. Серия 11. Медицина. – 2017. – № 4.
5. Буеверов, А. О. Инсулинорезистентность и болезни печени. Больше, чем просто стеатоз? / А. О. Буеверов // Материалы ежегодной конференции «Гепатология сегодня». – М., 17–19 марта, 2008.
6. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. – Вып. 10 / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотолян. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. – 152 с.
7. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 3. – С. 4–9.
8. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16. – С. 37–45.
9. Гулинская, О. В. Влияние инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа на течение и эффективность лечения хронического гепатита С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Журн. ГрГМУ. – 2013. – Т. 41, № 1.
10. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии / Ю. В. Торнуев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-4. – С. 782–788.
11. Дуболазова, Ю. В. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины – два решения / Ю. В. Дуболазова, А. О. Буеверов // Российские медицинские вести. – 2008. – Т. XIII, № 3.
12. Кухар, И. Д. Ревю основных технологий по определению состава тела и их значение для медицинской науки и практики / И. Д. Кухар, Е. А. Бобровская // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 160–165.
13. Маев, И. В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И. В. Маев, Т. Е. Полунина, Е. В. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – № 11. – С. 12–17.
14. Место биоимпедансного анализа в эпидемиологической оценке состояния нутритивного статуса взрослых и детей (обзор) / Л. В. Козлова, В. В. Бекезин, Т. В. Дружинина, О. В. Пересецкая // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 4. – С. 13–22.
15. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
16. Огурцов, П. П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела / П. П. Огурцов // Гепатологический форум. – 2006. – № 3.
17. Оценка фактического питания и состава тела у больных ВИЧ-инфекцией / К. Ч. Емероле [и др.] // Инфекционные болезни. – 2017. – Т. 15, № 1. – С. 5–9.
18. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, К. Р. Дудина, П. А. Белый // Терапевт. арх. – 2014. – № 10. – С. 77–81.

19. Роль гепатотропных вирусов в патогенезе сахарного диабета / Л. Ю. Хамнуева [и др.] // Сибирский медицинский журн. (Иркутск). – 2002. – № 6.
20. Ткаченко, Л. И. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л. И. Ткаченко, В. В. Малеев, Д. М. Сариева // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 6.
21. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region of genotype 1b are the important predictor of severe insulin resistance in patients without cirrhosis and diabetes mellitus / N. Akuta [et al.] // J. Med. Virol. – 2009. – Vol. 81, № 6 – P. 1032–1039.
22. The relation of fibrosis stage with nutritional deficiencies and bioelectrical impedance analysis of body composition in patients with chronic hepatitis C / B. Mateos-Muñoz [et al.] // Ann. Hepatol. – 2016. – Jul-Aug, 15(4). – P. 492–500.
23. Bioelectrical impedance analysis for the evaluation of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection / F. Antaki, M. M. French, D. K. Moonka, S. C. Gordon // Dig. Dis. Sci. – 2008. – Vol. 53, № 7. – P. 1957–1960.
24. Cichoż-Lach H. A Comprehensive review of bioelectrical impedance analysis and other methods in the assessment of nutritional status in patients with liver cirrhosis / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // Gastroenterol. Res. Pract. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–10.
25. Phase angle is associated with advanced fibrosis in patients chronically infected with hepatitis C virus / M. de S. Dorna [et al.] // Life Sci. – 2016. – Vol. 154. – P. 30–33.
26. Nutritional status in patients with Hepatitis C / W. Ismail [et al.] // J. Coll. Physicians Surg. Pakistan. – 2012. – Vol. 22, № 3. – P. 139–142.
27. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C / A. Kahraman [et al.] // Virol. J. – 2010. – Vol. 7, № 1. – P. 191.
28. Phase Angle Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) as a Biomarker Tool for Liver Disease / C. A. Marroni, D. Miranda, L. Boemeke, S. Alves Fernandes. – Springer Science+Business Media Dordrecht, 2016. – P. 1–18.
29. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease / M. Merli [et al.] // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70, № 1. – P. 172–193.
30. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis / A. J. Montano-Loza [et al.] // J. Cachexia. Sarcopenia Muscle. – 2016. – Vol. 7, № 2. – P. 126–135.
31. Clinical utility of bioimpedance analysis in liver cirrhosis / H. Nishikawa [et al.] // J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci. – 2017. – Vol. 24, № 7. – P. 409–416.
32. Hepatitis C Virus Infection: Molecular Pathways to Insulin resistance / F. Parvaiz [et al.] // Virol. J. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 474.
33. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease / A. Peres, W. A. F. Lento, D. F. Baluz, K. Ramalho // Nutr. Hosp. – 2012. – Vol. 27, № 6. – P. 2072–2078.
34. Selberg, O. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis / O. Selberg, D. Selberg // Eur. J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 86, № 6. – P. 509–516.
35. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C / E. Vanni [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 50, № 3. – P. 697–706.
36. White, D. L. Hepatitis C infection and risk of diabetes: A systematic review and meta-analysis / D. L. White, V. Ratziu, H. B. El-Serag // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 49, № 5. – P. 831–844.

## METABOLIC DISORDERS AND BODY COMPOSITION ALTERATIONS AS RISK FACTORS FOR CHRONIC VIRAL HEPATITIS C PROGRESSION

I. G. Sitnikov, V. L. Rozina

**ABSTRACT** The detection of individual risk factors (RF) of chronic viral hepatitis C (CVHC) progression is an important problem of current hepatology. Such modified RF as insulin resistance, obesity, liver steatosis, metabolic syndrome as a whole negatively impact the results of antiviral therapy.

Some data concerning incidence and significance of insulin resistance in CVHC, body composition disorders and methods of its evaluation are adduced.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, body impedance composition, nutritive status.