

КОБЛОВ СЕРГЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С
(ГЕНОТИП 3) У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА МЕТФОРМИНА**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского)

Научный руководитель:

Кандидат медицинских наук

БОГОМОЛОВ Павел Олегович

Официальные оппоненты:

ОГУРЦОВ Павел Петрович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», руководитель Центра изучения печени, заведующий кафедрой госпитальной терапии

КАЗЮЛИН АЛЕКСАНДР НИСОНОВИЧ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "3 Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского" Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета ФГБУ ««Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

МАТВЕЕВ Сергей Анатольевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

1. Актуальность проблемы

Хронический гепатит С (ХГС) по своей социальной-экономической и медицинской значимости занимает одно из лидирующих мест в структуре болезней печени среди мировой популяции. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 2015 г. в мире около 71 млн человек инфицировано вирусом гепатита С (HCV), что составляет около 1% населения планеты. Несмотря на наметившееся в последние годы снижение заболеваемости как острой, так и хронической формами HCV-инфекции, общее число лиц с ХГС составляет в РФ примерно 2 млн человек [Роспотребнадзор. 2018г.]. В связи с высокой распространенностью ХГС, особое значение отдается поиску наиболее эффективных средств этиотропной терапии, а так же механизмов устойчивости вируса к указанным препаратам и путям преодоления этой устойчивости.

Одним из факторов, определяющих тактику ведения пациента с ХГС, является стадия фиброза печени. Однако в последние годы всё более пристальное внимание уделяется феномену стеатоза гепатоцитов, выявляемого у среднем у 55% ХГС [Lonardo A., et al. 2014]. Достоверно чаще стеатоз гепатоцитов выявляется при инфицировании генотипом 3 HCV-инфекции [Abenavoli L., et al. 2014]. Множеством исследований выявлена прямая зависимость наличия стеатоза гепатоцитов и высокого уровня фиброза печени [Huang Z.S. et al. 2010]. В настоящее время одной из теорий, объясняющей формирование жировой дистрофии гепатоцитов, является возможность влияния вириона на метаболизм жирных кислот и депонирование триглицеридов [El-Shamy A. Et al. 2014]. В тоже время, существуют работы, выявившие значимую роль инсулинорезистентности (ИР) как фактора, увеличивающего скорость фиброгенеза [Hsu C.S. et al. 2014]. На ИР оказывают влияние как имеющийся фиброз печени, так и прямое воздействие вируса. Указанное обстоятельство объясняет факт снижения индекса ИР у лиц, достигших клиренса HCV [Kapadia S.V. et al. 2005.].

Одной из наиболее демонстративных моделей изучения взаимного влияния инсулинорезистентности и противовирусной терапии является группа пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Обнаруживаемый у 5-10% женщин детородного возраста, СПКЯ является одной из ведущей причиной женского бесплодия. У данной категории пациенток характерной особенностью является сочетание аменореи с жировой дистрофией гепатоцитов, что, в свою очередь, в будущем повышает вероятность развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. [Сутурина Л.В. 2017]. У данной группы пациенток имеется многолетний опыт применения метформина как препарата, восстанавливающего чувствительность тканей к инсулину. Многолетний опыт его применения показал, что метформин способствует ускоренному окислению жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, оказывает центральный анорексигенный эффект [Демидова Т.Ю. и др. 2015].

Метформин является препаратом первой линии медикаментозной терапии СПКЯ. Применение метформина в течение 1 - 3 мес. купирует ИР, способствует снижению гиперандрогении, нормализует менструальный цикл [Kolodzieczyk B. Et al. 2000].

Однако до настоящего времени недостаточно данных об особенностях характере течения ХГС у пациенток с СПКЯ. Малоизученными остаются и особенности эффективности и безопасности противовирусной терапии в зависимости от проводимого лечения СПКЯ с применением метформина. Таким образом, одним из актуальных аспектов проблемы лечения ХГС на фоне СПКЯ является поиск специфической терапии, которая максимально обеспечила бы достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), соответствуя при этом современным принципам безопасности.

Цель исследования:

Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема метформина.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные и морфологические характеристики ХГС (генотип 3) у пациенток с СПКЯ.
2. Оценить эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с СПКЯ на фоне применения метформина
3. Исследовать безопасность проведения противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с СПКЯ в зависимости от применения метформина.

Научная новизна исследования

На основании результатов клинических и экспериментальных исследований впервые проведен анализ эффективности схемы комбинированной противовирусной терапии у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в сочетании с синдромом поликистозных яичников на фоне лечения метформином. Для стандартизации эффективности этиотропной терапии метформин применялся как до начала противовирусной терапии, так и на протяжении всего 24-недельного курса лечения интерфероном альфа-2b и рибавирином. Первоначальное назначение метформина проводилось с целью стимуляции овариальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников и было продолжено на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С в качестве предполагаемого положительного влияния на результаты противовирусной терапии.

Практическая значимость

Дополнительное к противовирусной терапии применение метформина у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников может способствовать существенному увеличению эффективности противовирусной терапии на основании единой концепции

патогенеза возникающих изменений в яичниках и в печеночной ткани. Данная схема лечения при высокой вероятности достижения устойчивого вирусологического ответа может быть экстраполирована на остальные категории пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3) и являться экономически более приемлемой и широко используемой в клинической практике для терапии пациентов с хроническим гепатитом С.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и стеатозом гепатоцитов, а также синдромом поликистозных яичников выявлен более высокий уровень биохимической активности гепатита по сравнению с лицами без стеатоза печени.
2. Наличие стеатоза печени ассоциировано с более высокой гистологической активностью гепатита.
3. Индекс НОМА-IR не во всех случаях отражает нарушение системной инсулиновой чувствительности у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников.
4. Предварительная терапия метформином (до начала противовирусного лечения) не влияет на биохимическую активность и вирусную нагрузку у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников вне зависимости от наличия стеатоза гепатоцитов.
5. Предварительная терапия метформином сопряжена с развитием кратковременных диспептических расстройств легкой и умеренной степени, которые не являются поводом для отмены или прекращения лечения.

6. Предварительная и сопутствующая противовирусному лечению терапия метформином связана с увеличением вероятности всех типов вирусологического ответа вне зависимости от наличия стеатоза гепатоцитов по сравнению с пациентками, принимающими только интерферон альфа-2b и рибавирин.
7. Применение метформина на фоне комбинированной противовирусной терапии не способствует изменению частоты и выраженности стандартного спектра нежелательных явлений, присущих интерферону альфа-2b и рибавирину.

Внедрение в практику

Результаты исследования используются в практической деятельности гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела и отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Апробация работы

Материалы исследования были доложены на XVII Российской конференции «Гепатология сегодня», март 2012 г., Москва; на 12-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции и 14-й Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции, Красноярск, 2012 г., научно-практических конференциях ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского», проведенных в 2014-2017 гг.

Апробация работы состоялась на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России и гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Печатные работы

По теме исследования опубликовано 7 печатных работы в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, включенных в Перечень, определяемый Высшей аттестационной комиссией РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, литературного обзора, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, клинических примеров, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, библиографии, содержащей 16 отечественных и 147 зарубежных источника. Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 8 рисунками.

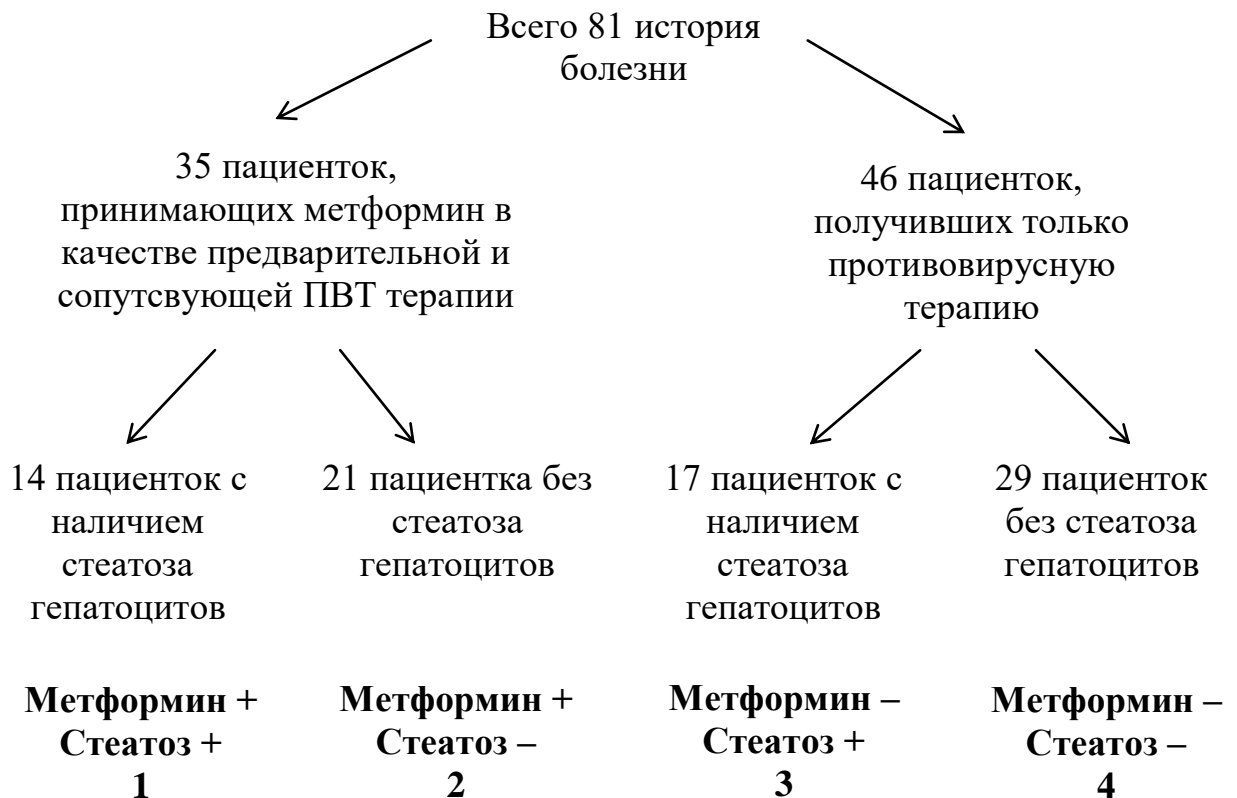
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Аторами проанализирована 81 история болезни пациенток с СПКЯ и ХГС-3, получивших противовирусную терапию (ПВТ) интерфероном альфа-2b и рибавирином в суточной дозе 800 мг/сут. в период с 2011 по 2017 гг. Из всей когорты 35 пациенткам был назначен метформин для лечения СПКЯ, которые принимали его до ПВТ, на всем ее протяжении и после лечения ХГС-3. Остальные пациентки (46 чел.), составившие группу сравнения, получали только стандартную ПВТ.

Каждая из групп была разделена на подгруппы по наличию или отсутствию стеатоза гепатоцитов.

Распределение пациентов по группам терапии и подгруппам



Критерии включения в исследование: возраст пациенток на момент начала противовирусной терапии от 18 до 45 лет; диагностированный ХГС-3); индекс массы тела от 18,5 до 27 кг/м²; индекс фиброза 1-2 балла по Ishak по результатам морфологического исследования; проводимая этиотропная терапия ХГС-3, назначенная врачом гепатологического отделения МОНИКИ: интерферон альфа-2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к и рибавирин в дозе 800 мг/сут в течение 24 недель, а также наличие данных амбулаторного наблюдения в течение 24 недель после завершения противовирусной терапии.

Критерии невключения в исследование: наличие метаболического синдрома и/или сахарного диабета 1 и 2 типов; наличие у пациенток хронических гепатитов другой этиологии (в том числе и вирусных) и ВИЧ-инфекции; предшествующее лечение хронического гепатита С схемами противовирусных препаратов, включающее интерферон и рибавирин;

онкологические заболевания в анамнезе и в период лечения по поводу СПКЯ и ХГС-3; длительный прием амиодарона, тетрациклина, терапия системными стероидными гормонами; оперативные вмешательства на тонкой кишке; неоднократные периоды голодания более 4 суток в анамнезе и на момент наблюдения в специализированных учреждениях; наличие лабораторных противопоказаний к началу ПВТ; использование колониестимулирующих факторов роста в анамнезе и непосредственно перед началом лечения; психические заболевания в анамнезе, в том числе наличие признаков алкогольной и наркотической зависимости; депрессивные состояния в анамнезе (сумма баллов более 20 по результатам оценки по шкале Бека); хронические заболевания легких в анамнезе; патология щитовидной железы с формированием её гипо- или гиперфункции; трансплантация солидных органов в анамнезе; любые патологические состояния, которые, по мнению исследователей, могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования.

Авторы оценили антропометрические данные пациенток; жалобы, биохимические параметры: активность трансаминаз (АЛТ, АСТ), гидролазы (ЩФ), трипептидазы (ГГТП), содержание липидов сыворотки, уровень глюкозы сыворотки крови, С-пептида и инсулина, активность тиреоидных гормонов. Показатели исследованы до начала ПВТ на фоне приема метформина, а так же в процессе противовирусной терапии. Проводили морфологическое исследование ткани печени: оценивали индекс гистологической активности (ИГА) и индекс фиброза (ИФ) по Knodell, наличие и степень стеатоза гепатоцитов. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили анализ количественного содержания РНК ВГС исходно и в стандартные сроки оценки эффективности ПВТ (28 суток, 12 недель, 24 недели лечения, момент окончания ПВТ, спустя 24 недели после окончания ПВТ).

Безопасность ПВТ оценивали по данным клинико-лабораторных показателей и сообщений о нежелательных явлениях. Для оценки нежелательных явлений использовали критерии СТС АЕ, версия 5.0, 2017 г.

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 и Statistica 10.0. Для описания исследуемой популяции по всем статистическим параметрам использовалась описательная статистика, которая определялась типом статистического параметра. Статистическое сравнение средних значений количественных непрерывных переменных между двумя параллельными группами проводилось с помощью двустороннего критерия Стьюдента (для показателей, распределенных приблизительно нормально). Для сравнения распределения качественных переменных применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса или точный критерий Фишера (для признаков с дихотомическим распределением). Статистическое сравнение средних изменений значений количественных показателей во времени проводилось с помощью парного t-критерия Стьюдента для показателей с нормальным распределением признака. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливается на уровне 5%. В статистическом анализе данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

После окончания формирования групп и подгрупп исследования, доля пациенток с верифицированным стеатозом гепатоцитов оказалась равной: в группе лиц, принимающих метформин отношение пациенток со стеатозом гепатоцитов к тем, у кого данного морфологического изменения не было выявлено, составило 1:1,5, а в группе больных, не принимающих метформин – 1:1,7 соответственно. Таким образом, стеатоз гепатоцитов по данным морфологического исследования гепатобиоптата среди всех отобранных карт пациенток с СПКЯ и ХГС-3 встречался в 38,3% случаев. Антропометрические характеристики всех участвующих в исследовании

женщин (ИМТ и процент содержания жира) также характеризовали однородность каждой из изучаемых подгрупп (Табл. №1).

Таблица №1

Показатели сопоставимости подгрупп исследования

Подгруппа показатель	1	2	3	4
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	Метформин - Стеатоз + n=17	Метформин - Стеатоз – n=29
Средний возраст (лет)	31,2±4,1	29,8±5,6	32,2±6,7	31,0±8,6
Соотношение пациенток – со стеатозом : без стеатоза	1 : 1,5		1 : 1,7	
ИМТ (кг/м ²)	24,1±3,7	22,5±5,4	22,7±3,7	23,8±3,1
Процент жира (%)	22,1±2,9	24,1 ±3,2	23,8±3,6	23,1 ±2,2

Таблица №2

Особенности исходных лабораторных показателей в исследуемых подгруппах пациенток

Подгруппы Показатели	1	2	3	4	p
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	Метформин - Стеатоз + n=17	Метформин - Стеатоз – n=29	
Биохимические показатели					
АЛТ (Ед/л)	148,9±34,7	101,2±43,1	168,9±42,1	129,1±38,9	0,041
АСТ (Ед/л)	96,1±15,7	78,0±18,4	105,4±24,6	67,3±21,7	0,013
ГГТП (Ед/л)	49,4±9,3	45,9±11,9	66,9±16,9	31,9±9,3	NS
ЩФ (Ед/л)	97,4±27,8	110,8±36,1	109,8±29,3	136,6±38,4	NS
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7±3,7	17,1±5,2	15,8±4,3	17,5±4,8	NS
Ферритин (нг/мл)	81,8±27,1	62,5±22,3	86,3±36,1	72,1±15,6	NS
Показатели липидного обмена					

Холестерин общий (ммоль/л)	5,0±1,4	5,1±0,9	5,0±1,1	5,0±1,2	NS
Триглицериды (ммоль/л)	1,4±0,3	1,48±0,14	1,2±0,35	1,6±0,45	NS
ЛПНП (ммоль/л)	2,74±0,7	2,91±0,8	2,8±0,7	3,0±0,8	NS
ЛПВП (ммоль/л)	1,31±0,24	1,35±0,4	1,2±0,15	1,3±0,25	NS
Показатели углеводного обмена					
Глюкоза сыворотки крови (ммоль/л)	5,1±1,6	4,9±1,3	5,5±0,8	5,3±2,1	NS
С-пептид (нг/мл)	2,7±0,4	1,8±0,5	2,1±0,4	2,2±0,6	NS
Индекс НОМА-IR	2,5±0,45	2,6±0,6	2,4±0,55	2,3±0,6	NS
Уровень вирусной нагрузки					
Вирусная нагрузка (lg)	6,14±2,5	5,28±2,1	6,73±1,85	5,49±1,9	NS

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Степень значимости межгрупповых различий (p) оценена с помощью теста Краскела-Уоллиса. NS – статистически значимых различий не выявлено.

Исходные значения лабораторных маркеров в каждой из изучаемых подгрупп пациенток, за исключением уровня трансаминаз, были полностью сопоставимы. Вне зависимости от наличия и отсутствия стеатоза гепатоцитов, нами не было выявлено различий в показателях как липидного, углеводного обмена, так и уровня вирусной нагрузки. Однако, ориентируясь на степень повышения трансаминаз, можно в определенной мере судить об интенсивности некро-воспалительных процессов в печеночной ткани. Так, при сравнении средних значений аланиновой и аспарагиновой фракций трансаминаз в каждой из подгрупп были отмечены статистически значимые различия с преобладанием степени повышения этих показателей у пациенток с верифицированным стеатозом гепатоцитов. Средние значения уровня АЛТ у пациенток подгрупп 1 и 3 - со стеатозом гепатоцитов - составили 148,9 Ед/л и 168,9 Ед/л по сравнению с 101,2 Ед/л и 129,1 Ед/л у лиц без стеатоза печени (подгруппы 2 и 4). Разница в интенсивности системного воспаления у пациенток 1 и 3 подгрупп в сравнении со 2 была значимо выше - $p=0,032$ и $p=0,021$ соответственно. Такие же различия были обнаружены между 3 и 4

подгруппами - $p=0,03$. Подобные данные были получены и в отношении средних значений аспарагиновой трансминазы.

Исходные средние значения уровня показателя чувствительности к инсулину – индекса НОМА-IR были повышены у большинства пациенток в каждой подгруппе. Анализ различий этого показателя в изучаемых подгруппах не показал значимых колебаний его средней величин. Это, по-видимому, объясняется характеристикой исследуемой популяции: у всех отобранных пациенток помимо наличия ХГС-3 был диагностирован СПКЯ, основой патологических изменений при котором является инсулиновая резистентность.

Внимания заслуживает оценка различий показателя вирусной нагрузки. Несмотря на отсутствие различий при мультигрупповом сравнении средних ($p=0,071$), прослеживается довольно видимая тенденция к более высоким значениям вирусной нагрузки у пациенток со стеатозом гепатоцитов (6,14 lg и 6,73 lg) по сравнению с женщинами, у которых данный морфологический феномен выявлен не был (5,28 lg и 5,49 lg).

Закономерные данные были получены при анализе исходных различий воспаления в ткани печени при морфологическом исследовании гепатобиоптата. Показатели гистологического воспаления, также как и системного (уровни АЛТ и АСТ), оказались статистически значимо более высокими у пациенток со стеатозом печени (средний ИГА = 8,3 и 8,2 баллов), чем без него (средний ИГА = 6,5 и 5,7 баллов).

Оценка динамики клинико-лабораторных показателей на фоне предварительного лечения метформином пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в исследуемых подгруппах

Медиана продолжительности терапии метформином была сопоставима в обеих подгруппах и составила 15,5 недель у пациенток с выявленным стеатозом гепатоцитов и 16,0 недель без стеатоза печени ($p=0,635$). Применение метформина перед началом противовирусной терапии

у пациенток с ХГС-3 и стеатозом гепатоцитов не оказала существенного влияния на изменение большинства биохимических показателей. Исключение составило закономерное снижение среднего показателя глюкозы сыворотки крови ($p=0,004$) и индекса НОМА-IR ($p=0,003$) за счет угнетения глюконеогенеза в печени и усиления периферического захвата глюкозы. Спустя в среднем 16 нед. терапии метформином, было отмечено некоторое снижение активности трансаминаз (АЛТ на 29,14%, АСТ на 28,9%), а также уменьшение средних в подгруппе уровней ЩФ и ГГТП, несмотря на отсутствие статистической значимости парных показателей.

На протяжении всего периода претритмента метформином ни у одной пациентки не было отмечено увеличения уровня цитолиза и других мониторируемых показателей.

Таблица № 3

Динамика лабораторных показателей на фоне предварительного лечения метформином у пациенток со стеатозом гепатоцитов

Показатель	Исходно	После лечения метформином	$\Delta\%$	p
АЛТ (Ед/л)	148,9 \pm 34,7	105,5 \pm 24,1	-29,14	0,37
АСТ (Ед/л)	96,1 \pm 15,7	79,5 \pm 14,3	-28,9	0,11
ЩФ (Ед/л)	97,4 \pm 27,8	85,7 \pm 19,7	-12,05	0,73
ГГТП (Ед/л)	49,4 \pm 9,3	36,8 \pm 4,9	-25,54	0,27
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7 \pm 3,7	15,8 \pm 2,9	-5,4	0,87
Ферритин (мкг/л)	81,8 \pm 27,1	89,5 \pm 17,6	12,15	0,42
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,0 \pm 1,4	4,8 \pm 0,3	-9,45	0,078
ЛПВП (ммоль/л)	1,4 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	-13,17	0,69
ЛПНП (ммоль/л)	2,74 \pm 0,7	2,9 \pm 0,6	6,26	0,5
ТГ (ммоль/л)	1,31 \pm 0,24	1,39 \pm 0,3	-5,2	0,37
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 \pm 1,6	4,5 \pm 0,2	-27,84	0,004
С-пептид (нг/мл)	2,7 \pm 0,4	3,1 \pm 0,3	14,8	0,53
Индекс НОМА-IR	2,5 \pm 0,45	1,9 \pm 0,1	-43,3	0,003
Вирусная нагрузка (lg)	6,14 \pm 2,5	6,28 \pm 1,7	2,28	0,21

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения до и после лечения, а также средней степени изменения показателя - $\Delta\%$. Значимость межгрупповых различий (p) оценена с помощью t-критерия Стьюдента.

Похожие данные были получены нами при анализе изменений лабораторных показателей на фоне приема метформина в подгруппе пациенток без стеатоза печени. Однако, неожиданным оказалась нормализация среднего показателя уровня АСТ после 12 недель приема метформина пациентками без стеатоза гепатоцитов – динамика снижения этого показателя достигла 40,78% ($p=0,045$). Исходно повышенный уровень АЛТ также снизился, но степень подобного изменения не достигла статистической значимости (-26,14%, $p=0,11$). Сопоставимо с результатами в 1 подгруппе пациенток, не было отмечено изменений уровня вирусной нагрузки за истекший период монотерапии метформином ($p=0,12$) (Табл. №4). Аналогично результатам терапии в 1 подгруппе, у женщин без стеатоза гепатоцитов также было отмечено снижение уровня глюкозы сыворотки крови ($p=0,007$) и индекса НОМА-IR ($p=0,011$).

Таблица № 4

Динамика лабораторных показателей на фоне предварительного лечения метформином у пациенток без стеатоза гепатоцитов

Показатель	Исходно	После лечения метформином	$\Delta\%$	p
АЛТ (Ед/л)	101,2±43,1	76,1±24,3	-26,14	0,11
АСТ (Ед/л)	78,0±18,4	39,6±4,8	-40,78	0,045
ЩФ (Ед/л)	110,8±36,1	89,5±21,7	-19,43	0,29
ГГТП (Ед/л)	45,9±11,9	35,4±5,9	-19,33	0,53
Билирубин общ. (мкмоль/л)	17,1±5,2	18,2±3,8	6,4	0,43
Ферритин (мкг/л)	62,5±22,3	76,4±34,1	22,24	0,27
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,1±0,9	5,04±1,3	-5,36	0,18
ЛПВП (ммоль/л)	1,35±0,4	1,26±0,3	-14,1	0,07
ЛПНП (ммоль/л)	2,91±0,8	2,3±0,2	-28,5	0,04
ТГ (ммоль/л)	1,48±0,14	1,32±0,3	-10,37	0,45

Глюкоза (ммоль/л)	4,9±1,3	4,6±0,6	-17,8	0,007
С-пептид (нг/мл)	1,8±0,5	2,4±0,4	33,3	0,17
Индекс НОМА-IR	2,6±0,6	2,0±0,4	-48,1	0,011
Вирусная нагрузка (МЕ/мл)	5,28±2,1	5,51±1,7	4,35	0,12

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения до и после лечения, а также средней степени изменения показателя - Δ%. Значимость межгрупповых различий (p) оценена с помощью t-критерия Стьюдента.

Профиль безопасности предварительной терапии метформином у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)

Бóльшие изменения в процессе монотерапии метформином относились к субъективному состоянию пациенток. Самыми частыми нежелательными явлениями, начиная с первых дней приема метформина, стали диспептические расстройства. Менее трети пациенток в каждой подгруппе предъявляли жалобы на диффузные боли в животе – у 28,6% (4 женщины) со стеатозом гепатоцитов и у 28,6% (у 6 женщин) без стеатоза печени (p=0,63). Менее четверти всех женщин, принимающих метформин, беспокоила тошнота. В меньшем проценте случаев в практически равной доле в каждой подгруппе были выявлены метеоризм и эпизоды рвоты (по 14,3% и 19,0%), снижение аппетита (21,4% и 19,0%) и диарея (14,3% и 14,3%). Жалобы на металлический вкус во рту предъявляли 3 пациенток (7,1% и 9,5% соответственно). Никаких статистически и клинически значимых различий в частоте возникающих побочных эффектов отмечено не было. (Табл. №5).

Таблица №5

Спектр нежелательных явлений, развившихся на фоне приема метформина у пациентов исследуемых подгрупп

Название НЯ	1	2	p
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	
Боли в животе	28,6% (4)	28,6% (6)	0,63

Тошнота	21,4% (3)	23,8% (5)	0,58
Метеоризм	14,3% (2)	19,0% (4)	0,11
Снижение аппетита	21,4% (3)	19,0% (4)	0,51
Металлический привкус	7,1% (1)	9,5% (2)	0,44
Диарея	14,3% (2)	14,3% (3)	0,92
Рвота	14,3% (2)	19,0% (4)	0,11
Снижение веса более 5%, но менее 10% от исходного	35,7% (5)	33,3% (7)	0,63

В связи с описанными выше жалобами и развитием анорексигенного эффекта от регулярного приема метформина, снижение веса от 5% до 10% от исходного было отмечено у 35,7% пациентов 1 подгруппы и у 33,3% больных 2 подгруппы. Такое снижение массы тела отмечено в случаях, когда были зафиксированы диспепсические явления. Помимо присущего препарату эффекта снижения аппетита и усвоения глюкозы, в этих случаях умеренное похудание, может объясняться и нежелательными эффектами метформина. Большинство предъявляемых жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта были легкой или умеренной степени тяжести и нивелировались к началу пятой – концу шестой недели приема препарата (Табл. №5).

Кроме того, ни один из случаев развития описанных побочных эффектов не послужил поводом для отмены метформина. Описанные выше нежелательные явления носили временный характер, а степень тяжести диспептических расстройств не явилась поводом для прекращения лечения метформином.

Оценка динамики лабораторных показателей при применении метформина в процессе проведения противовирусной терапии у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)

В процессе проведенной противовирусной терапии в подгруппе пациенток со стеатозом гепатоцитов нами была отмечена сопряженность биохимического и вирусологического ответа. У женщин с отсутствием эффективности от лечения в итоге был выявлен минимальный цитолиз, причем выраженность ферментемии не превышала в подавляющем большинстве случаев исходных значений трансаминаз. Динамика снижения уровня АЛТ и АСТ была как клинически, так и статистически значимой ($p=0,001$ для АЛТ и $p=0,003$ для АСТ). Кроме того, более чем в 2 раза отмечено снижение уровня ГГТП ($p<0,001$) (Табл. №6). Значимые различия при оценке исходных и окончательных значений были также обнаружены в показателях глюкозы сыворотки крови и изменений индекса НОМА-IR ($p=0,005$).

Таблица № 6

Динамика лабораторных показателей на фоне применения метформина в процессе противовирусной терапии у пациенток со стеатозом гепатоцитов

Показатель	Исходно	После проведенной ПВТ	$\Delta\%$	p
АЛТ (Ед/л)	148,9 \pm 34,7	22,7 \pm 4,3	-84,75	0,001
АСТ (Ед/л)	96,1 \pm 15,7	20,4 \pm 3,7	-93,77	0,003
ЩФ (Ед/л)	97,4 \pm 27,8	86,3 \pm 26,1	-11,4	0,39
ГГТП (Ед/л)	49,4 \pm 9,3	22,1 \pm 3,9	-55,26	<0,001
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7 \pm 3,7	11,5 \pm 2,6	-31,13	0,26
Ферритин (мкг/л)	81,8 \pm 27,1	63,1 \pm 15,8	-30,92	0,052
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,0 \pm 1,4	4,8 \pm 0,6	-2,12	0,52
ЛПВП (ммоль/л)	1,31 \pm 0,24	1,51 \pm 0,2	7,85	0,53
ЛПНП (ммоль/л)	2,74 \pm 0,7	2,53 \pm 0,4	-7,66	0,63
ТГ (ммоль/л)	1,4 \pm 0,3	1,1 \pm 0,1	-16	0,73
Глюкоза (ммоль/л)	5,1 \pm 1,6	4,6 \pm 0,7	-23,7	0,005
С-пептид (нг/мл)	2,7 \pm 0,4	1,5 \pm 0,3	-44,4	0,32
Индекс НОМА-IR	2,5 \pm 0,45	1,9 \pm 0,4	-64,2	0,005

Подобная динамика лабораторных показателей наблюдалась и во 2-ой подгруппе пациенток без стеатоза гепатоцитов. Проведение противовирусной терапии также способствовало нормализации трансаминаз сыворотки крови, снижению уровня ГГТП, а нормализующих инсулиновую чувствительность эффект метформина – уменьшению показателей уровня глюкозы и индекса инсулинорезистентности ($p=0,013$ и $p=0,022$ соответственно) (Табл. №7).

Таблица № 7

Динамика лабораторных показателей на фоне применения метформина в процессе противовирусной терапии у пациентов без стеатоза гепатоцитов

Показатель	Исходно	После лечения метформином	$\Delta\%$	p
АЛТ (Ед/л)	101,2 \pm 43,1	23,8 \pm 3,9	-73,4	<0,001
АСТ (Ед/л)	78,0 \pm 18,4	17,6 \pm 4,5	-69,19	0,001
ЩФ (Ед/л)	110,8 \pm 36,1	89,3 \pm 19,8	-19,63	0,42
ГГТП (Ед/л)	45,9 \pm 11,9	18,6 \pm 3,7	-57,6	<0,001
Билирубин общ. (мкмоль/л)	17,1 \pm 5,2	13,7 \pm 3,6	-19,9	0,51
Ферритин (мкг/л)	62,5 \pm 22,3	79,2 \pm 27,6	26,72	0,14
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,1 \pm 0,9	5,02 \pm 1,6	-9,62	0,14
ЛПВП (ммоль/л)	1,35 \pm 0,4	1,21 \pm 0,3	-10,37	0,1
ЛПНП (ммоль/л)	2,91 \pm 0,8	2,75 \pm 0,6	-5,49	0,1
ТГ (ммоль/л)	1,48 \pm 0,14	1,2 \pm 0,2	-18,9	0,42
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 \pm 1,3	4,3 \pm 0,8	-26,2	0,013
С-пептид (нг/мл)	1,8 \pm 0,5	2,1 \pm 0,3	16,7	0,58
Индекс НОМА-IR	2,6 \pm 0,6	2,05 \pm 0,2	-37,2	0,022

Оценка эффективности противовирусной терапии в изучаемых подгруппах пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3)

Анализируя динамику вирусной нагрузки на стандартных сроках ее оценки, ни по одному из видов вирусологического ответа между 1-ой и 2-ой подгруппами, получавшими ИФН-альфа-2b и рибавирин, различия не были статистически значимыми (Табл. №8). Частота достижения БВО составила 85,7% в 1-ой подгруппе и 90,5% во 2-ой подгруппе ($p=0,676$).

Отмена терапии через 12 недель лечения противовирусными препаратами ввиду ее неэффективности состоялась у 1 пациентки из каждой подгруппы. Таким образом, полностью неответивших на лечение оказалось 7,14% и 4,7% соответственно. Ни в одном из описанных случаев (у пациенток 1-ой и 2-ой подгруппы) не было выявлено вирусологического прорыва.

Таблица №8

Сравнение эффективности противовирусной терапии в сочетании с метформином у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3)

Временные точки оценки эффективности лечения	1 подгруппа	2 подгруппа	P (Chi-square)
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	
БВО	85,7% (12)	90,5% (19)	0,676
РВО	92,8% (13)	95,2% (20)	0,774
УВО	92,8% (13)	95,2% (20)	0,774

Примечание: данные представлены в виде процента от общего количества пациентов в группе и абсолютного их числа - % (абс.). Степень значимости межгрупповых различий (p) оценена с помощью критерия χ^2 .

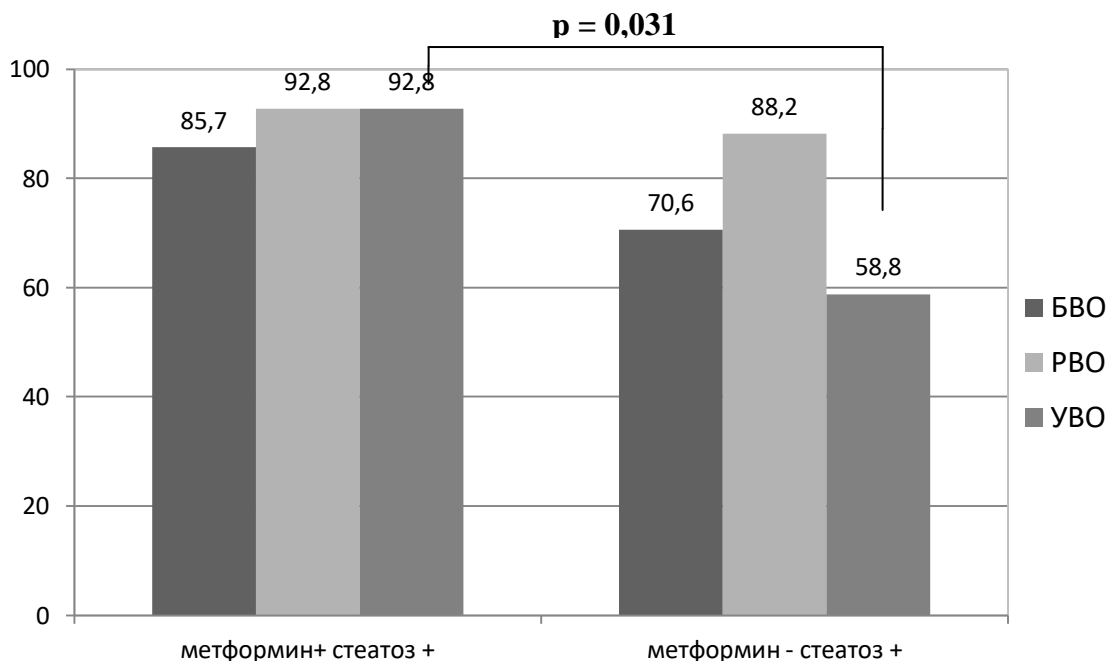
Ключевой результат настоящего исследования был выявлен на этапе оценки частоты как быстрого, так и устойчивого вирусологического ответа. Как известно, достижение БВО является прогностическим фактором эффективной противовирусной терапии, при этом существует небольшой процент больных, достигших БВО, у которых в последующем - в процессе продолжения ПВТ или в течение 6 месяцев после ее окончания вновь выявляется вирусная репликация. В нашем же исследовании оказалось, что уровень УВО несколько превышает БВО как в 1-ой, так и во 2-ой подгруппе. Таким образом, все пациентки с БВО впоследствии достигли УВО. Кроме

того, у 2 пациенток, принимающих метформин с небольшими шансами на УВО – без авиремии через 28 недель ПВТ – противовирусная терапия через 6 месяцев после лечения оказалась также эффективной. Подобные результаты были выявлены только у женщин 1-ой и 2-ой подгруппы, которые продолжили прием метформина в процессе назначенной ПВТ. (Табл. №8, Рис.6, Рис. 7).

Проводя сравнение эффективности противовирусной терапии в равнозначных клинических подгруппах пациенток, отличие которых состояло в наличии или отсутствии предварительной и сопутствующей ПВТ терапии метформином, нами была отмечена существенная разница в частоте всех типов вирусологического ответа (Рис.2, Рис. 3).

Рисунок 2

Различия эффективности противовирусной терапии у пациентов со стеатозом гепатоцитов

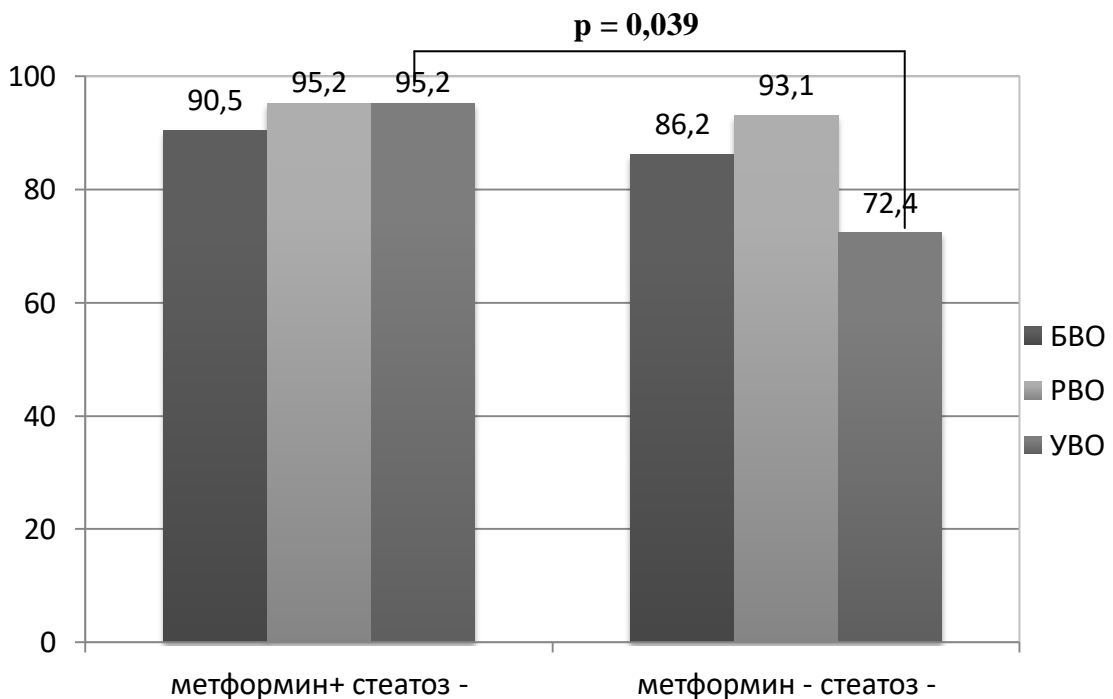


Так, пациентки со стеатозом гепатоцитов, не принимающие метформин (3-ая подгруппа), достигали БВО в 70,6% случаев, а УВО в 58,8% случаев. По сравнению с пациентками 1-ой подгруппы, доля зарегистрированного в последующем УВО в 3-ей подгруппе была

статистически значимо меньшей ($p=0,029$) (Рис. 2). Аналогичные результаты были получены и при сравнении эффективности в подгруппах 2 и 4 (без стеатоза гепатоцитов): 95,2% лиц, принимающих метформин, достигли УВО во 2-ой подгруппе, тогда как всего у 72,4% пациенток, получающих только противовирусную терапию (4-ая подгруппа), лечение оказалось эффективным ($p=0,039$) (Рис. 3). Таким образом, наличие стеатоза печени, по сравнению с его отсутствием не влияет на прогноз эффективности лечения. Существенный вклад в увеличение шансов достижения УВО непосредственно вносит прием метформина.

Рисунок 3

Различия эффективности противовирусной терапии у пациентов без стеатоза гепатоцитов



Значимо большая вероятность эффективного противовирусного лечения с добавлением метформина может быть обусловлена улучшением чувствительности ткани печени к инсулину вне зависимости от наличия или отсутствия стеатоза гепатоцитов.

Оценка безопасности противовирусной терапии в изучаемых подгруппах пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)

По данным анализа безопасности проводимого лечения, ни одной из пациенток не было исключено на этапе противовирусной терапии по причине развития нежелательных явлений. Кроме того, степень тяжести возникающих побочных эффектов препаратов не была столь значимой, чтобы возникла необходимость в уменьшении доз рибавирина и интерферона. При сравнении частоты возникновения нежелательных явлений наиболее значимые жалобы, такие как гриппоподобный синдром, местные реакции на подкожное введение интерферона, раздражительность, головная боль и общая слабость были приблизительно одинаково статистически незначимо распространены в каждой из подгрупп терапии вне зависимости от приема метформина (Табл. №9, Табл. №10).

Явления диспепсии на фоне противовирусной терапии, также распространённые практически одинаково в каждой подгруппе, носили кратковременный характер и полностью регрессировали к 12 неделе лечения. Жалобы на тяжесть в эпигастрии, тошноту, метеоризм никак не были связаны с продолжением терапии метформином и равномерно встречались как у пациенток 1-ой, так и 2-ой подгруппы (Табл. №9).

Развитие депрессивных расстройств на фоне ПВТ встречалось в 14,3%-19,0% случаев (Табл. №9). Выраженность депрессивных расстройств была легкой, соответствовала субдепрессии (10-15 баллов по шкале депрессии Бека). При анализе медицинской документации было обнаружено, что ни одной пациентке 1-ой и 2-ой подгруппы не потребовалось назначения дополнительной терапии для лечения данного нежелательного явления. В данном случае коррекция первопричинных побочных реакций, таких как кожный зуд, сыпь, тиреопатия впоследствии способствовала уменьшению степени тяжести интерферон-индуцированной депрессии без использования психотропных препаратов. Однако, трем из семи пациенток 3-ей и 4-ой подгрупп, не получающих метформин, потребовалось назначение

селективных ингибиторов обратного захвата серотонина по назначению психиатра.

Таблица № 9

Различия в частоте развития нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии в сочетании с метформином пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)

Название НЯ	1 подгруппа	2 подгруппа	p
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	
Раздражительность	35,7% (5)	38,1% (8)	0,491
Общая слабость	57,1% (8)	61,9% (13)	0,247
Гриппоподобный синдром	28,6% (4)	28,5% (6)	0,653
Головная боль	21,4% (3)	23,8% (5)	0,484
Местные реакции	28,6% (4)	28,5% (6)	0,653
Диспепсия	14,3% (2)	14,3% (3)	0,922
Депрессия	14,3% (2)	19,0% (4)	0,511
Тиреопатия	14,3% (2)	9,5% (2)	0,147
Сыпь, кожный зуд	28,6% (4)	28,5% (6)	0,653
Сухой кашель	7,4% (1)	23,8% (5)	0,046
<i>Гематологические нежелательные явления</i>			
Анемия	28,6% (4)	23,8% (5)	0,581
Нейтропения	14,3% (2)	14,3% (3)	0,922
Тромбоцитопения	7,4% (1)	28,5% (6)	0,041

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±σ). Степень значимости межгрупповых различий (p) оценена с помощью критерия χ^2

Патология щитовидной железы развилась в процессе терапии у 14,3% пациенток 1-ой подгруппы и у 9,5% 2-ой подгруппы, а также у 11,7% и 10,3% пациенток 3-ей и 4-ой подгруппы соответственно (Табл. №9, Табл. №10). В каждом случае интерферон-индуцированного гипотиреоза

эндокринологом были назначены адекватные дозы препаратов заместительной гормонотерапии, что не потребовало в дальнейшем снижения дозы интерферона. Данные цифры несколько превышали распространенность формирования тиреопатии в общей популяции получающих интерфероны, что может быть связано с наличием сопутствующего СПКЯ и большей подверженности формированию дисфункции щитовидной железы у такой категории пациенток. Однако, отсутствие манифестных форм патологии щитовидной железы может быть связано с приемом метформина – препарата, способного снижать средний базальный уровень ТТГ как у эутиреоидных пациентов, так и лиц с гипотиреозом (Белая Ж.Е., 2009).

Единичные случаи сыпи, кожного зуда и сухого кашля, носили характер изменений легкой степени. Выявленная статистическая разница в частоте возникновения сухого кашля у пациентов 1-ой и 2-ой подгруппы оказалась случайной и, вероятно, объясняется «эффектом когорты» (Табл. №9).

Наиболее значимыми осложнениями ПВТ являлись побочные эффекты, связанные с миелосупрессивными свойствами принимаемых препаратов. Случаи регистрируемой анемии вследствие рибавирин-опосредованного гемолиза встречались практически у четверти пациенток и составили практически равные доли в каждой из подгрупп (Табл. №9, Табл. №10). Не было отмечено межгрупповых различий и в распределении степеней тяжести анемии. Ни в одном из случаев развития анемии умеренной степени тяжести не потребовалось редуцировать дозу получаемого рибавирина, что также было важно с точки зрения сопоставимости оцениваемых показателей, способных в той или иной мере повлиять на исход проводимого противовирусного лечения. Так же не было указаний на проводимые гемотрансфузии для купирования анемии. Данный факт может быть связан с особенностями исследуемой когорты: женщины молодого возраста, не имеющие сопутствующей кардиологической патологии,

свойственной для более пожилых пациенток, лучше адаптированы к снижению уровня гемоглобина.

Таблица № 10

Различия в частоте развития нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии без сопутствующей терапии метформином пациентов с хроническим гепатитом С генотипа 3

Название НЯ	3 подгруппа	4 подгруппа	p
	Метформин - Стеатоз + n=17	Метформин - Стеатоз - n=29	
Раздражительность	35,3% (6)	31,0% (9)	0,549
Общая слабость	41,2% (7)	48,3% (14)	0,453
Гриппоподобный синдром	29,4% (5)	31,0% (9)	0,429
Головная боль	23,5% (4)	20,7% (6)	0,638
Местные реакции	17,6% (3)	24,1% (7)	0,462
Диспепсия	11,7% (2)	13,8% (4)	0,659
Депрессия	11,7% (2)	17,2% (5)	0,231
Тиреопатия	11,7% (2)	10,3% (3)	0,647
Сыпь, кожный зуд	23,5% (4)	20,7% (6)	0,786
Сухой кашель	11,7% (2)	10,3% (3)	0,647
<i>Гематологические нежелательные явления</i>			
Анемия	29,4% (5)	24,1% (7)	0,727
Нейтропения	11,7% (2)	6,9% (2)	0,472
Тромбоцитопения	5,9% (1)	6,9% (2)	0,767

Примечание: данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±σ). Степень значимости межгрупповых различий (p) оценена с помощью критерия χ^2

Случаи гематологической токсичности, проявляющиеся снижением абсолютного числа нейтрофилов, в подгруппах терапии метформина

встречались чуть чаще, однако, статистически значимых различий между подгруппами пациентов, принимающими и не принимающими метформин, найдено не было. Уровень снижения нейтрофилов периферической крови у больных ХГС-3, получающих ИФН-альфа-2b был представлен в основном изменениями легкой степени. При анализе медицинской документации не было ни одного указания на снижение дозы интерферона для купирования нейтропении.

Тромбоцитопения, индуцированная применением ИФН-альфа-2b, были зарегистрирована у 10 женщин из 81 (Табл. №9, Табл. №10). Ни в одном из зарегистрированных случаев развития тромбоцитопении не было выявлено каких-либо проявлений геморрагического синдрома. Статистически значимая разница между частотой формирования тромбоцитопении в 1-ой и 2-ой подгруппе ($p=0,041$) не несет никакой клинической значимости (Табл. №9). Как и в случае с нейтропений, не было зафиксировано фактов редукции доз интерферона.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ВЫВОДЫ

1. Наличие стеатоза гепатоцитов у пациенток с ХГС-3 и СПКЯ ассоциировано с более высокой биохимической активностью воспаления: уровень АЛТ у пациенток со стеатозом 158,9, без стеатоза – 115,15 ($p=0,041$), а так же и гистологической активностью воспаления: индекс гистологической активности у пациенток со статозом 8,3, без стеатоза – 6,1 ($p=0,004$).
2. Применение метформина при лечении СПКЯ увеличивает эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3): устойчивый вирусологический ответ достигнут у 95,2% женщин, принимавших метформин, в то время как у не принимавших – 67,4% ($p=0,032$).

3. Применение метформина у женщин с ХГС-3 и СПКЯ обладает удовлетворительным профилем безопасности как до применения противовирусных препаратов, так и в ходе проведения противовирусной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с СПКЯ не является противопоказанием к применению метформина. Прием метформина увеличивает эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) данной когорты, вне зависимости от наличия или отсутствия стеатоза гепатоцитов.
2. Стеатоз гепатоцитов ассоциирован с выраженной активностью воспаления печени пациенток с ХГС-3 и СПКЯ и, следовательно, с более быстрым прогрессированием фиброза. Однако, с учетом высокой эффективности противовирусной терапии при применении метформина, необходимость инвазивных методов обследования отпадает: при отсутствии признаков значимого фиброза по данным эластографии следует незамедлительно начать противовирусную терапию.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- Богомолв П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В., **Коблов С.В.** Эффективность лечения больных хроническим гепатитом С с 1-м генотипом вируса стандартным интерфероном альфа. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2011. - № 6. С. 17-22.
- Маев И.В., Богомолв П.О., Буеверов А.О., **Коблов С.В.** Хронический гепатит, вызванный вирусом 3-го генотипа: два «лица» одной болезни. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. - № 5. С. 26-33

- Богомолов П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В., **Коблов С.В.** Предварительное и сопутствующее применение метформина у больных хроническим гепатитом С (генотип 3) и эффективность противовирусной терапии. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2012. - № 3. С. 19-25
- Богомолов П.О., Никитин И.Г., Мациевич М.В., **Коблов С.В.** Возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С, инфицированных 3-м генотипом вируса. Инфекционные болезни. - 2012. - Т. 10. № 2. С. 8-14
- Богомолов П.О., Никитин И.Г., Мациевич М.В., **Коблов С.В.** Стандартный интерферон-альфа при 1-м генотипе вируса гепатита С: клинический и экономический анализ его эффективности. Инфекционные болезни. - 2013. - Т. 11. № 3. С. 8-14.
- Богомолов П. О., Буеверов А. О., Федосына Е. А., Бакирова В. Э., **Коблов С. В.** Клинические параллели и опыт противовирусной терапии при хроническом гепатите с синдромом поликистозных яичников. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 174. № 2. С. 71-79.

Список сокращений

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
 АСТ — аспартатаминотрансфераза
 БВО – быстрый вирусологический ответ
 ГГТП – гамма-глутамилтраспептидаза
 ИГА – индекс гистологической активности
 ИМТ — индекс массы тела
 ИФ – индекс фиброза
 ИФН – интерферон
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МНО — международное нормализованное отношение
 ПВТ – противовирусная терапия
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 РВО – ранний вирусологический ответ
 ТГ - триглицериды

УВО — устойчивый вирусологический ответ

ХГС – хронический гепатит С

ЩФ – щелочная фосфатаза

НСV — вирус гепатита С

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности