

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни»

на тему:

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

Исполнитель: *врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения с
дневным стационаром КДЦ Коблов Сергей Вячеславович*

Научный руководитель: *ведущий научный сотрудник - руководитель
отделения гепатологии к.м.н. Богомолов Павел Олегович*

Москва – 2020

Список сокращений	5
Введение	7
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1 Эпидемиологическое бремя хронической HCV-инфекции	13
1.2 Особенности генотипической структуры и естественного течения хронического гепатита С	15
1.3 Барьеры на пути к излечению ХГС (генотип 3)	17
1.4 Роль инсулинорезистентности в формировании особенностей течения ХГС (генотип 3)	19
1.5 Липовирусные частицы и теория формирования стеатоза	21
1.6 Влияние инсулинорезистентности на исходы противовирусной терапии	23
1.7 Последствия инсулиновой резистентности у женщин репродуктивного возраста	26
1.8 Применение инсулиносенситайзеров в качестве патогенетической терапии	27
Глава II. Материалы и методы исследования	30
2.1 Критерии отбора медицинской документации	31
2.2 Дополнительные требования к данным отобранных историй болезни пациенток	33
2.3 Оценка соответствия критериям отбора медицинской документации	34
2.3.1. Оценка стандартных лабораторных показателей	34
2.3.2. Антропометрия	36
2.3.3. Количественное определение HCV RNA в плазме крови методом полимеразной цепной реакции	36
2.3.4. Морфологическое исследование гепатобиоптата	38
2.4. Критерии эффективности проведенного курса противовирусной терапии	39
2.5 Оценка безопасности лечения	41

2.6.	Группы исследования	46
2.7.	Дизайн исследования	47
2.8.	Статистическая обработка результатов	48
Глава III. Эффективность и безопасность предварительного и сопутствующего противовирусной терапии лечения метформином пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников		50
3.1.	Исходные особенности клинико-лабораторных и морфологических показателей пациенток исследуемых подгрупп	50
3.1.1.	Различия субъективной оценки пациенток с хроническим гепатитом С генотипа 3 в изучаемых подгруппах	51
3.1.2.	Различия лабораторно-морфологических показателей пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников в изучаемых подгруппах	53
3.2.	Оценка динамики клинико-лабораторных показателей на фоне предварительного лечения метформином пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в исследуемых подгруппах	58
3.2.1.	Эффективность предварительной терапии метформином у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)	59
3.2.2.	Профиль безопасности предварительной терапии метформином у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)	62
3.3.	Оценка эффективности и безопасности применения метформина в процессе проведения противовирусной терапии пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в исследуемых подгруппах	64
3.3.1.	Оценка динамики лабораторных показателей при	65

применении метформина в процессе проведения противовирусной терапии у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)	
3.3.2. Оценка эффективности противовирусной терапии в изучаемых подгруппах пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3)	67
3.3.3. Оценка безопасности противовирусной терапии в изучаемых подгруппах пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3)	70
Клинические примеры	76
Глава IV. Обсуждение результатов	83
Выводы	94
Практические рекомендации	95
Список использованной литературы	96

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АФК – аденозин-фосфорная кислота
- БВО – быстрый вирусологический ответ
- ВГС – вирус гепатита С
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ДИ – доверительный интервал
- ИГА – индекс гистологической активности
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИФ – индекс фиброза
- ИФН α – интерферон альфа
- ЛВЧ – липо-вирусные частицы
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
- МОНИИАГ – Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии
- МОНИКИ – Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского
- НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
- ОКТ – ответ в конце терапии
- ОШ – отношение шансов
- ПВТ – противовирусная терапия
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- ПЭГ-ИФН – пегилированный интерферон
- РВО – ранний вирусологический ответ
- РНК – рибо-нуклеиновая кислота
- СД – сахарный диабет
- СПКЯ – синдром поликистозных яичников

ТГ – триглицериды

УВО – устойчивый вирусологический ответ

ФНО – фактор некроза опухоли

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

ХГС -1 – хронический гепатит С, генотип 1

ХГС -2 – хронический гепатит С, генотип 2

ХГС -3 – хронический гепатит С, генотип 3

ЦП – цирроз печени

apoB-100 – аполипопротеины В-100

apoE – аполипопротеины Е

EASL – Европейская ассоциация по изучению печени

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

HCV – вирус гепатита С

HCV RNA – рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С

IDF – Международная федерация диабета

IKK β – ингибитора киназы каппа бета

IL – интерлейкин

IRS – субстрат инсулинового рецептора

OR – отношение шансов

SOCS-3 – супрессор цитокинового сигнала

SR-B1 – скавенджер-рецептор В1

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает занимать лидирующие позиции в структуре всей вирусной патологии печени. Кроме того, бóльшая доля выявляемых циррозов печени (ЦП), случаев развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и проведения трансплантаций печени приходится именно на исходы многолетней репликации вируса гепатита С (ВГС).

Результаты большого количества исследований позволили сделать заключение о весьма высокой чувствительности ВГС (генотип 3) к противовирусной терапии (ПВТ) [142]. Это позволяет в условиях ограниченных финансовых возможностей с успехом проводить лечение стандартным интерфероном- α и рибавирином [2]. Однако, серьезным фактором снижения эффективности этиотропного лечения является стеатоз гепатоцитов, присутствующий более чем у половины пациентов, инфицированных ВГС (генотип 3) [19, 32, 117]. В то время как риск развития стеатоза печени у больных с ВГС (генотипы 1, 2, 4) обычно связан с метаболическими нарушениями, при ХГС (генотип 3) (ХГС-3) его наличие достоверно сопряжено именно с данным генотипом и обусловлено влиянием вирус-индуцированных механизмов [155]. Стеатоз относится к числу факторов, ускоряющих прогрессирование ХГС, а также снижающих вероятность излечения в результате проводимой ПВТ [29, 41, 52]. Среди множества факторов, ассоциированных со стеатозом печени, важнейшее место занимает инсулинорезистентность (ИР).

Сниженная чувствительность тканей к инсулину, инициированная сложным взаимодействием вируса и клеток организма пациента, представляет собой независимый фактор снижения частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) [111]. Предполагается, что ИР также способствует снижению чувствительности вируса к интерферону α (ИФН α) посредством блокирования внутриклеточного интерферонового

сигнала [120]. Вместе с тем, в последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что ВГС (генотип 3) и в отсутствие стеатоза гепатоцитов может индуцировать инсулинорезистентность *in situ*, то есть непосредственно в инфицированной вирусом ткани печени [51].

Непосредственное участие ИР подтверждается и тем, что успешное лечение ХГС способствует регрессу стеатоза гепатоцитов. Указанное обстоятельство объясняет факт снижения индекса ИР у лиц, достигших клиренса ВГС. Одним из препаратов, оказывающих комплексное влияние на ИР, является метформин. Многолетний опыт его применения показал, что метформин способствует ускоренному окислению жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, оказывает центральный анорексигенный эффект.

Другая важнейшая клиническая и социальная проблема, основой патогенеза которой является ИР - это синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Распространенность данного феномена составляет порядка 10% среди женщин детородного возраста и служит наиболее частой причиной первичного бесплодия [126]. Объединяющим эти две патологии фактором может являться жировая дистрофия гепатоцитов, как отражение локального и/или системного нарушения чувствительности тканей к инсулину. Многочисленные исследования в той и другой области показали [147], что метформин, используемый в качестве средства этиотропной терапии, способствует нормализации чувствительности тканей к инсулину: в случае наличия доказанного СПКЯ его роль заключается в овариальной индукции [142], а при наличии хронического гепатита С - в уменьшении воздействий «стеатогенных стимулов» [19], негативно влияющих как на течение заболевания, так и на прогноз его излечения. Именно этим обусловлен интерес к описанной коморбиной патологии. Предполагаемое положительное влияние метформина, назначенного с целью индукции овуляции, на результаты противовирусной терапии ХГС позволит привести косвенные

доказательства локальной ИР печеночной ткани и сделать попытку ее преодоления.

Таким образом, важнейшим аспектом проблемы лечения ХГС с наличием СПКЯ является поиск специфической терапии, которая смогла бы способствовать с высокой долей вероятности достижению УВО и оказывать благоприятное воздействие на овуляторную функцию в условия ИР. Можно предполагать, что коррекция ИР дополнительным приемом метформина может минимизировать влияния ИР и, как следствие, потенцировать излечение таких пациентов.

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.

Исследуемые явления:

1. состояние углеводного и липидного обмена у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников в

различных группах в зависимости от наличия и отсутствия стеатоза гепатоцитов;

2. спектр нежелательных эффектов применения метформина у женщин с синдромом поликистозных яичников в сочетании с хроническим гепатитом С;
3. динамика уровня вирусной нагрузки у пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников с диагностированным стеатозом гепатоцитов и без него на фоне применения метформина;
4. частота достижения быстрого и устойчивого вирусологического ответа при наличии стеатоза гепатоцитов и без него на фоне приема метформина у женщин с синдромом поликистозных яичников, получающих противовирусную терапию хронического гепатита С (генотип 3).

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.

Личный вклад

Соискателем самостоятельно проведен подбор медицинской документации пациенток, удовлетворяющих критериям включения в исследование, проанализировано назначение медикаментозной терапии и их ведение в процессе лечения. Доля выполненных пункционных биопсий печени составила 70%. Проведена систематизация полученных клинико-лабораторных показателей и оценка результатов морфологического исследования печеночной ткани с дальнейшей их статистической обработкой. Личное участие в написании научных работ по теме диссертации – 90%.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиологическое бремя хронической HCV-инфекции

Хронический гепатит С в структуре социально значимых заболеваний занимает особое место по причине многолетнего бессимптомного течения и прогрессирования с формированием неблагоприятных исходов болезни: цирроза печени, который развивается у 10-25% больных через 20-25 лет после инфицирования [97, 150], и гепатоцеллюлярной карциномы, которая регистрируется приблизительно у 4% через 20-30 лет после инфицирования [17, 46]. Именно эти исходы при отсутствии возможности профилактической вакцинации и недостаточно эффективных схем противовирусной терапии определяют социально-экономическую значимость ХГС.

Нерадужные перспективы прогрессии заболевания определяются накоплением в популяции числа инфицированных вирусом гепатита С с длительностью заболевания более 20 лет и смещением самых высоких показателей заболеваемости из группы 15-19 лет в 1997 г. в сторону более старшего возраста - 20-39 лет в 2010 г. [5, 11]. В течение следующего десятилетия социальное и экономическое бремя хронической ВГС-инфекции может возрасти в десятки раз [92]. Изменить данную ситуацию может не только появление новых высокоэффективных схем противовирусной терапии по сравнению с существующими, но и общедоступность подобного лечения.

Данные официальной статистики по числу суммарных и ежегодно регистрируемых случаев ХГС, а также его исходов в Российской Федерации отсутствуют. Однако известно, что без учета численности больных ХГС, достигших УВО после проведенной ПВТ, а также без числа случаев смертности по причине ВГС, суммарное количество случаев ХГС в РФ на 2012 год составило более 1,94 млн. [11, 16]. Очевидно, что данный показатель существенно занижен. Используемая стандартная система регистрации вирусных заболеваний печени обладает рядом весомых недостатков, искажающих, а порой и абсолютно меняющих результаты эпидемиологических исследований. Необъективность оценки заболеваемости

связана с недообследованностью пациентов, существенными различиями диагностических критериев и колебаниями заболеваемости в различных регионах, активной миграцией населения, наблюдением части больных в негосударственных медицинских учреждениях. Все эти факты явились стимулом создания единой системы учета больных вирусными заболеваниями печени – регистра больных хроническими заболеваниями печени. В настоящее время сбор данных в подобные регистры осуществляется в 38 субъектах РФ, в том числе, и по сведениям, получаемым из лечебно-профилактических учреждений Московской области. В отличие от односрезовых баз данных, регистр – динамически обновляемая система, которая, по прошествии нескольких лет позволит оценить темпы развития заболеваний печени, определить факторы, влияющие на эти процессы, а также необходимые объемы оказания медицинской помощи. На сегодняшний день в Московском областном регистре собраны данные о более чем 17 тыс. пациентов. На основании статистического отчета на долю ХГС приходится 80,3% всей вирусной патологии печени. 91,6% пациентов зарегистрированы как лица, страдающие ХГС, 8,4% - на стадии цирроза печени в исходе ХГС [3].

Таким образом, ВГС является ярким примером заболевания, для которого необходимо проводить оценку социально-экономических затрат с целью дальнейшего планирования требуемых ресурсов на борьбу с заболеванием как на уровне системы здравоохранения, так и на уровне государства в целом. Эксперты ВОЗ призывают рассматривать вирусные гепатиты В и С в качестве такой же масштабной угрозы общественному здоровью как ВИЧ-инфекция, малярия и туберкулез. В настоящее время в России растет понимание необходимости проведения исследований бремени гепатита С, так как немалые затраты, связанные с этим заболеванием, лежат вне бюджета системы здравоохранения, а именно - в социальной сфере. Таким образом, социальные издержки на одного больного в стадии сформировавшихся осложнений могут превышать в десятки раз годовые расходы системы здравоохранения на высокоэффективную этиотропную

противовирусную терапию (ПВТ), которая позволяет предотвратить развитие этих неблагоприятных исходов.

1.2. Особенности генотипической структуры и естественного течения хронического гепатита С

Актуальность изучения течения ХГ С обусловлена не только ростом его распространенности, отсутствием высокоэффективных и безопасных схем ПВТ, но и неоднозначностью прогрессирования патологического процесса при, казалось бы, одинаковых условиях. Существенное влияние на течение и прогноз ХГС в различных географических зонах оказывает его генотипическая структура. В настоящее время идентифицировано 7 генотипов и 100 подтипов ВГС, что оказывает большое влияние на естественное течение заболевания и определяет степень резистентности к существующим схемам противовирусной терапии [137]. Молекулярно-генетическая эпидемиология ВГС имеет региональные особенности [10, 13]. Так, в Китае и Японии в подавляющем большинстве случаев встречаются генотипы 1b, 2a, 2b, в США и странах Западной Европы преобладает генотип 1a. Среди жителей стран Южной Европы чаще выявляется генотип 1b [106].

На долю ВГС (генотип 1) в РФ в конце прошлого столетия приходилось около 82% случаев, однако в некоторых регионах частота инфицирования ВГС (генотип 3) все же была существенно большей [12, 15]. В настоящее время существуют сведения о суммарном снижении доли 1-го генотипа до 53%-60% и увеличении количества случаев верификации 3-го генотипа ВГС до 38%-43% [4, 6, 14]. Последнему отводится немаловажная роль в современной структуре заболеваемости ХГС. Увеличение его доли напрямую связано с продолжающимся ростом неблагоприятных тенденций в обществе: внутривенной наркоманией, частым нанесением татуировок, проведением пирсинга и обрезного маникюра, прокалыванием ушей без строгого контроля стерилизации инструментов и др. С другой стороны увеличение регистрируемой заболеваемости ХГС, в том числе и 3-им генотипом ВГС, в различных регионах РФ связано с улучшением

диагностики (введением в практику высокочувствительных методов ПЦР в формате «real-time»).

До недавнего времени существовало мнение, что на скорость прогрессирования фиброза печени при ХГС в большей степени влияют генетически детерминированные особенности иммунореактивности макроорганизма и в меньшей – характеристики ВГС. Однако результаты проведенных исследований показали тесную зависимость между генотипом вируса и темпами прогрессирования патологии печени. Так, в исследовании, проведенном швейцарскими учеными, оценивались независимые предикторы прогрессии фиброза печени среди 1189 пациентов с ХГС, никогда не получавших противовирусной терапии, у которых до начала исследования была проведена, по крайней мере, одна гепатобиопсия и был известен срок инфицирования. Результаты исследования показали, что факторами, влияющими на ускоренное прогрессирование фиброза, помимо мужского пола (отношение шансов = ОШ= 1,60 ($p < 0,001$)), возраста на момент заражения (ОШ =1,08 ($p < 0,001$)), высокой гистологической активности воспаления в печеночной ткани ((ОШ=2,03 ($p < 0,001$))), являлся ВГС (генотип 3) (ОШ 1,89 ($p < 0,001$)) [34]. Кроме того, интенсивность системного и гистологического воспаления, уровень вирусной нагрузки напрямую связаны с темпами прогрессирования фиброза печени при ХГС-3 [9, 135]. Вместе с тем, высказывается мнение, что одним из значимых факторов, способных ускорить темпы прогрессирования ХГС, служит наличие стеатоза гепатоцитов, который, как оказалось, чаще всего сопутствует именно 3-му генотипу ВГС [19].

Стеатоз гепатоцитов - нередкая морфологическая находка при исследовании гепатобиоптата лиц с ХГС, однако в наибольшей степени эта особенность присуща 3-ему генотипу ВГС [19]. По данным ряда наблюдений, доля выявленного стеатоза гепатоцитов при этом генотипе ВГС достигает 74%, причем субтотальный и тотальный стеатоз печени отмечается в 29,6% и 5,5% случаев соответственно [98]. Первым заключение

о связи между генотипом вируса и наличием стеатоза гепатоцитов (46%) сделал Scheuer P.J. [138]. Несколько позже Giusti G. сообщил о 68% пациентов, в гепатобиоптатах которых были выявлены подобные изменения [64]. Таким образом, результаты всех подобных исследований показали, что стеатоз печени сопутствует как минимум половине всех случаев ХГС-3 [78]. Очевидным является и то, что в отсутствие «метаболических» факторов риска, факта употребления алкоголя и других причин, приводящих к формированию стеатоза гепатоцитов, непосредственное влияние самого вируса играет немаловажную роль. Подтверждением участия вируса в стеатогенезе является также прямая связь между уровнем вирусной нагрузки ВГС (генотип 3) и степенью жировой дистрофии печени, что делает правомерным вывод о прямом липотропном влиянии вируса [127]. Вклад ВГС-инфекции в инициацию стеатогенеза подтверждается и тем, что у части пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО), по данным повторной биопсии печени жировые включения в гепатоцитах не выявляются [21, 111].

Механизмы формирования стеатоза гепатоцитов до сих пор остаются не изученными. Данное явление представляет собой сложный комплекс взаимодействий вирусных и клеточных факторов. На сегодняшний день существует достаточное количество доказательств ускорения процессов фиброгенеза [34, 130], формирования инсулинорезистентности [18, 22], повышения риска формирования ГЦК [36, 117], ассоциированного со стеатозом печени. Кроме того, наличие стеатоза у пациента с ХГС имеет высокую прогностическую ценность развития атеросклероза [140].

1.3. Барьеры на пути к излечению ХГС (генотип 3).

ВГС (генотип 3) уже давно считается легче излечиваемой инфекцией стандартной схемой ПВТ с высокими показателями достижения УВО, чем другие генотипы вируса. Однако наличие стеатоза гепатоцитов существенно снижает эту вероятность.

В последние годы был синтезирован новый класс препаратов прямого противовирусного действия. Однако, результаты комбинации софосбувира и рибавирина в течение 12 недель у пациентов, инфицированных этим генотипом ВГС были довольно разочаровывающими: УВО регистрировался лишь у 60% пациентов, получавших 12-недельный курс терапии, при этом пациенты с циррозом печени достигли УВО лишь в 30%. Пролонгирование сроков терапии с 12 до 16 недель позволило увеличить частоту УВО и добиться его 80% уровня при длительности курса лечения в 24 недели [79, 94]. В настоящее время, основываясь на рекомендациях EASL 2015 года [53] для пациентов, инфицированных 3-м генотипом ВГС наиболее высокоэффективной схемой является применение софосбувира с даклатасвиром [103].

Кроме того, в исследованиях с применением препаратов прямого противовирусного действия отсутствуют какие-либо данные о влиянии исходной ИР на частоту УВО среди пациентов с ХГС-3 [67]. В свете ограниченных ресурсов правомочным является вопрос о том, как найти высокоэффективный, разумный с точки зрения фармакоэкономики, метод терапии ХГС-3 [66]. Поэтому поиски доступных консервативных подходов, способных воздействовать на стеатоз гепатоцитов и, следовательно, увеличить ответ на противовирусную терапию продолжают до сих пор. Неоспоримой в подобных случаях является и необходимость комплексной терапии каждого пациента с верифицированным диагнозом ХГС-3 вне зависимости от стадии заболевания.

Существуют и противоположные мнения: некоторые исследователи предполагают, что роль вируса как «липотропного» фактора несколько переоценена, т.к. связь стеатоза гепатоцитов с ВГС (генотип 3), а также его регресс при достижении УВО был описан не во всех работах [109, 151]. Безусловно, весьма сложной, а подчас и нерешаемой задачей является абсолютное исключение влияния других факторов на стеатогенез.

Однако сохраняющийся интерес к выявлению механизмов влияния вируса на липидный обмен продолжает инициировать все новые и новые исследования в данной области. В настоящее время теория об изменении чувствительности клеток к инсулину, формировании стеатоза гепатоцитов, а также прямого вмешательства вируса в метаболизм жиров при инфицировании 3 генотипом ВГС является наиболее весомой.

1.4. Роль инсулинорезистентности в формировании особенностей течения ХГС (генотип 3)

Ранее высказанные предположения о том, что ИР у больных ХГС в дальнейшем может послужить основой для формирования СД [68, 160] были подтверждены крупными эпидемиологическими исследованиями. Причем увеличения случаев развития СД на фоне таких заболеваний печени, как хронический гепатит В (ХГ В) и алкогольная болезнь печени [75, 104, 115] отмечено не было.

Хроническое воспаление при ХГС может сопровождаться изменением продукции провоспалительных цитокинов и адипокинов [82]. Исследования на молекулярном уровне продемонстрировали способность ВГС генотипа 3 инициировать развитие ИР и сахарного диабета типа 2 (СД 2 типа). Как оказалось, ВГС может индуцировать резистентность к инсулину двумя различными способами: вирусные белки могут напрямую менять передачу сигналов внутриклеточного инсулина, или же формирование ИР происходит косвенно под воздействием хронических воспалительных реакций. Феномен ИР при наличии ВГС может быть обусловлен действием вирусных факторов - в частности, core-протеина на внутриклеточный сигнальный каскад инсулина [26]. Так, при прямом механизме HCV core-протеин стимулирует повышение уровня молекулярного супрессора цитокинового сигнала-3 - SOCS-3, демонстрируя сверхэкспрессию, что приводит к деградации IRS-1 и IRS-2, участвующих в передаче сигналов инсулина. Было продемонстрировано увеличение деградации молекул инсулиновых

рецепторов 1-го и 2-го типов вследствие экспрессии core-протеина ВГС и длительной активации супрессора цитокинового сигнала-3 (SOCS-3) [24].

Кроме того, было обнаружено, что у больных ХГС в сравнении со здоровыми обнаружено трехкратное повышенное содержание инсулиновых рецепторов и IRS-1 в печени. Фосфорилирование тирозинового остатка IRS-1, происходящее под воздействием инсулина у пациентов с ХГС оказалось сниженным в 2 раза ($p < 0,05$). Одновременно наблюдалось существенное подавление активности фосфотидилинозитол-3-киназы, IRS-1-ассоциированной протеинкиназы и сопутствующие биохимические нарушения в клетке. Авторы описанной работы отмечают, что при ХГС происходит нарушение взаимодействия между IRS-1 и инсулином на пострецепторном уровне, а следствием этих изменений являются развитие ИР и СД 2 типа [114].

Хроническое воспаление, связанное с ВГС, стимулирует нарушение инсулиновой чувствительности путем повышения уровня IL-1, фактора некроза опухоли (ФНО)- α , IL-6 и лептина, стимулирует экспрессию ингибитора киназы каппа бета (ИКК β), протеинкиназы, что вызывает ИР путем ингибирующего фосфорилирования серина в IRS-1 [47]. Однако, роль таких гуморальных регуляторов чувствительности инсулиновых рецепторов как ФНО- α , интерлейкина-6, лептина и адипокина в развитии ИР при ХГС обсуждается до сих пор [82]. В противоположность друг другу, в одном из экспериментов в группе больных ХГ С не было выявлено существенных отклонений в содержании адипокинов, а также связи повышенного НОМА-IR с уровнем провоспалительных цитокинов в сыворотке крови [45]. Тогда как в другой работе у пациентов с ХГС-3 были обнаружены высокие уровни ФНО- α и низкое содержание адипонектина в плазме крови [157].

Все более значимым становится факт тесного взаимодействия стадии фиброза с выраженностью ИР [75, 82]. Так, у больных ХГС на ранних стадиях фиброза печени (F0 и F1) средний показатель индекса НОМА-IR был значимо выше такового у здоровых добровольцев (2,4 против 1,9,

соответственно, $p=0,002$) [45]. Тому подтверждением является и 37% распространенность сахарного диабета 2 типа у пациентов на стадии цирроза печени, что в 5 раз чаще чем у лиц с фиброзом F1-F3 по шкале METAVIR [158]. Таким образом, ИР можно рассматривать как особую черту ХГС, проявляющуюся уже на ранних стадиях заболевания.

1.5. Липовирусные частицы и теория формирования стеатоза

Существует гипотеза, основанная на задействованности ВГС и его жизненного цикла в процессах липидного обмена человека. Вирион циркулирует в крови в составе липопротеидных частиц плотностью 1,03 – 1,2 г/мл [113]. Фракция этих частиц содержит ТГ, аполипопротеины В-100 и Е (apoE) и по составу напоминает липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) [134]. Эти образования получили название «липо-вирусных частиц» (ЛВЧ) [55, 145]. Антитела к аполипопротеинам В-100 и Е вызывают элиминацию ЛВЧ с дальнейшим исчезновением способности вируса к передаче инфекции через кровь [33]. Внутриклеточные вирионы не могут вызвать передачу инфекции, так как не являются достаточно «зрелыми» [163], поэтому в гепатоците происходит объединение вирионов с липопротеинами, а затем ЛВЧ секретируются во внеклеточное пространство. Этот процесс, по-видимому, осуществляется тем же путем, что и экспорт ЛПОНП. Интересно также, что липидная оболочка позволяет ВГС избегать иммунного распознавания вируса антителами, для чего необходима предварительная «делипидация» [134]. Попадание вируса в гепатоцит осуществляется благодаря взаимодействию с рецепторами различных типов – молекулой CD81 (взаимодействует с неструктурным белком E2), скавенджер-рецептором В1 (SR-B1), гликозаминогликанами [39]. Важное значение имеет перенос ВГС посредством связывания с рецептором ЛПНП [39, 48, 153]. Вирусные частицы проникают в клетку в составе липидных комплексов и не используют при этом оболочечные белки, а конкурентными ингибиторами этого процесса являются ЛПНП и ЛПОНП [55, 105]. Кроме того, оказался примечательным тот факт, что при более высоком содержании ЛПНП в

крови повышается эффективность ПВТ [69]. Инфицированные ВГС клетки подвержены «стрессу эндоплазматического ретикулума» - цепи биохимических событий, приводящих к увеличению восприимчивости гепатоцита к окислительному повреждению. Как следствие происходит развитие дисфункции митохондрий, сопровождающееся генерацией избытка АФК [83, 143], окислительное повреждение транспортных систем клетки приводит к дополнительному торможению обмена жирных кислот и экспорта холестерина [83]. Есть предположение, что для полноценной сборки липо-вирусных комплексов ВГС использует механизмы, замедляющие выведение ЛПОНП [144]. Вследствие задержки экскреции ТГ в составе ЛПОНП, связанной с блокадой переносчика МТР и нарушением синтеза апопротеинов В и Е под влиянием core-протеина увеличивается выраженность жировой дистрофии гепатоцитов. В ответ на это отмечено увеличение вирусной нагрузки [55]. Core-протеин определяется по периферии жировых капель, взаимодействуя с их мембраной своим гидрофобным доменом [121]. Таким образом, ВГС-инфекция оказывает существенное влияние на метаболизм липидов в гепатоците и состав липопротеидов [107].

По-видимому, вмешательство в липидный обмен имеет большое значение для поддержания жизненного цикла вируса. ВГС оказывает «трехуровневое» влияние на обмен липидов в организме человека: стимулирует синтез ТГ и холестерина, замедляет окисление ТГ, тормозит их выведение из гепатоцита.

Таким образом, хроническую инфекцию ВГС 3-го генотипа можно рассматривать как самостоятельный фактор риска развития жировой дистрофии гепатоцитов [50]. У таких больных выраженность «вирус-опосредованного» (не связанного с метаболическими факторами) стеатоза печени коррелирует с уровнем вирусной нагрузки, а достижение УВО способствует регрессу жировых отложений [32, 123, 146].

1.6. Влияние инсулинорезистентности на исходы противовирусной терапии

Продолжаются исследования, в которых прицельно изучаются прямые и опосредованные механизмы нарушений инсулиновой чувствительности с учетом генотипических особенностей ВГС, а также клиническое значение ИР при ХГС. По-видимому, ИР вносит значительный вклад в прогрессирование ХГС, независимо от генотипа вируса [73], отрицательно влияя как на клинические и гистологические показатели, так и снижая вероятность успешного ответа на ПВТ [82, 95, 108, 119]. В условиях выявленной ИР, кроме того, отмечено снижение биодоступности ИФН- α . У пациентов с ХГС 3 генотипа и наличием стеатоза гепатоцитов происходит ускорение темпов фиброгенеза, что является особенностью течения инфекции, присущей именно этому генотипу. Поэтому, в настоящее время исследователи, обнаружившие и подтвердившие данную закономерность являются сторонниками раннего назначения ПВТ данной категории больных [66].

Roustchi и соавторы [119] показали, что ИР являлась независимым предиктором низкой частоты УВО среди пациентов, инфицированных генотипом 3 (при наличии индекса НОМА-IR >2 , относительный риск=6,5; 95% ДИ: 1.3-31.9; $p = 0,02$). Так, пациенты с индексом НОМА-IR <2 достигали УВО в 93% случаев в отличие от тех, у кого показатели НОМА-IR были равными или превышали 2 - УВО составил всего 64% ($p<0,01$). В другом исследовании с разными генотипами ВГС (1, 2 и 3) было показано, что частота УВО была снижена у больных с НОМА-IR >3 , при этом наиболее низкая вероятность БВО была отмечена у пациентов с ХГС 3 генотипа при НОМА-IR >3 [35]. Результаты проведенного мета-анализа с целью оценки влияния ИР на частоту достижения УВО при ХГС генотипов 1, 2, 3 и 4, показали, что повышенный НОМА-IR был непосредственно связан с более низкой скоростью ответа больных на ПВТ, получающих ПЭГ-ИФН и рибавирин, независимо от генотипа вируса [52]. Аналогичные выводы были сделаны при оценке эффективности ПВТ в группе из 263 пациентов с ХГС с

различными генотипами [52]. Однако, несмотря на эти данные, изменение частоты УВО относительно уровня НОМА-IR и генотипа ВГС остаются спорными. Так, Fattovich и соавторы [54] сообщили о взаимосвязи между НОМА-IR и частотой БВО. В частности, однофакторный анализ в подгруппах пациентов в соответствии с генотипом ВГС, показал, что исходный индекс НОМА-IR ≤ 2 был единственным прогностическим фактором достижения БВО у пациентов с генотипом 3 ВГС ($p = 0,02$). Многофакторный анализ, в соответствии с генотипами вируса, подтвердил влияние индекса НОМА-IR ≤ 2 в качестве независимого предиктора БВО, но только для ХГС 3 генотипа (OR = 5,3; 95% ДИ: 1.0-27.7; $p = 0,05$). И, наконец, БВО подтвердил свою значимость в прогнозировании УВО для пациентов с ХГС 3 генотипа ($p=0,02$) в дополнение к низкому ИМТ ($p=0,004$). Становится ясным, что наличие ИР связано с низкой частотой УВО у пациентов, инфицированных ВГС генотипа 3, и что индекс НОМА-IR может быть использован в качестве прогностического фактора вероятности достижения УВО у этих больных. Однако, до сих пор не существует единого мнения по поводу порогового значения индекса НОМА-IR, которое позволяет определить ИР (2, 2.5, 2.7 или 3) [93].

Кроме того были получены данные о том, что стеатоз при ХГС 3 генотипа был независимым предиктором рецидива, несмотря на частоту БВО в процессе ПВТ ПЭГ-ИФН и рибавирином в течение 24 недель (OR = 3,0; 95 % ДИ: 1.5-6.1; $p = 0,003$) [133]. В дальнейшем эти данные были подтверждены Restivo и соавторами [124] в исследовании, где длительность терапии была сокращена до 12 недель (ОШ = 0,988; 95% ДИ: 0.981-0.993; $p < 0,001$). Учитывая эти результаты, нетрудно предположить, что стеатоз гепатоцитов при ХГС 3 генотипа может быть связан не только с прямыми вирусными механизмами, но и резистентность к инсулину, которая формируется на фоне генетических особенностей организма человека и активности самого вируса в нем, что в итоге существенно влияет на ответ на противовирусную терапию. По этой причине, в руководстве Европейской

ассоциации по изучению печени (EASL) по выбору длительности лечения для больных с ХГС 3 генотипа у которых выявляется выраженный фиброз, цирроз печени или признаки ИР не должны рассматриваться в качестве кандидатов на сокращенный курс ПВТ, даже при исходно низкой вирусемии и достижении БВО [53].

Опираясь на факты, свидетельствующие о существенной роли вируса в инициации стеатоза печени при ХГС 3 генотипа, можно предполагать, что при условии успешной ПВТ будет достигнут регресс жировой дистрофии. Подтверждение данной гипотезы сопряжено с определенными трудностями: динамика морфологического субстрата последствий ИР и липотропных механизмов вируса должна быть оценена методом парных гепатобиопсий. В подобной работе регресс стеатоза гепатоцитов был обнаружен у пациентов достигших УВО ($p < 0,001$), тогда как у лиц с неуспешной попыткой лечения динамика стеатоза печени обнаружено не было. Таким образом, УВО был признан единственной переменной, указывающей на возможность разрешения жировой дистрофии гепатоцитов ($p=0,007$) [90]. Выводы этого исследования были подтверждены и другими работами [21, 116, 159], причем динамика стеатоза гепатоцитов на фоне успешно проведенной ПВТ была отмечена только для ХГС 3 генотипа. Кроме того, по результатам недавно проведенных клинических наблюдений было отмечено уменьшение выраженности ИР на фоне успешного лечения ХГ С [81].

1.7. Последствия инсулиновой резистентности у женщин репродуктивного возраста

Примером ситуации с формированием инсулиновой резистентности является синдром поликистозных яичников, многообразие проявлений которого может оказывать системные эффекты, в том числе на течение хронических диффузных заболеваний печени. СПКЯ является одной из патологий затрагивающей 5%-20% женщин репродуктивного возраста во всем мире. ИР является патогенетической основой этого заболевания, что

приводит к развитию гиперандрогении и овуляторной дисфункции, способствуя развитию бесплодия [65, 102].

СПКЯ - синдром с разнообразными клиническими проявлениями и долгосрочными метаболическими рисками [156]. До сих пор остается неясной причина формирования данной эндокринопатии, однако, известно, что генетические факторы могут играть важную роль в этиологии этого заболевания [152]. Около 50%-60% пациенток с СПКЯ имеют центральное ожирение [61], что прогнозирует развитие метаболического синдрома - патологического фона для инициации сахарного диабета 2 типа, гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний [101]. Стеатоз гепатоцитов у таких пациенток чаще является морфологическим субстратом неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [84]. Первое упоминание в литературе о наличии НАЖБП при СПКЯ относится к 2005 году. Последующие ретроспективные исследования подтвердили эту связь [38, 58, 139, 141]. У женщин с СПКЯ и нормальным индексом массы тела (ИМТ) ИР играет столь же важную роль в формировании патологии яичников, тогда как исследований, посвященных наличию НАЖБП без метаболического синдрома в подобных когортах найдено не было. Известно лишь то, что женщины с ожирением и СПКЯ имеют более высокий риск развития олиго-/аменорея, гиперандрогенемии, резистентности к инсулину, чем пациентки с нормальным ИМТ и СПКЯ. Избыточный вес является основным фактором, определяющим сердечно-сосудистые и метаболические нарушения у женщин репродуктивного возраста [74].

СПКЯ является одной из патологий, в основе которой лежит нарушение чувствительности тканей к инсулину, оказывающее негативные системные эффекты. Проецируя подобную ситуацию на течение и прогрессирование ХГС можно предположить, что развитие событий при сочетании этих патологий с большой вероятностью приведет к формированию нарушений транспорта и аккумуляции липидов внутри

гепатоцита. Подобная коморбидность может являться существенным ограничением в достижении излечения ХГС у такой категории пациентов.

1.8. Применение инсулиносенситайзеров в качестве патогенетической терапии

Все вышеизложенные факты, находящие свое теоретическое подтверждение в реальной клинической практике, диктуют необходимость поиска препаратов, прицельно влияющих как на обмен липидов при ХГС, так и на проявления инсулинорезистентности. Целесообразность назначения инсулиносенситайзеров (метформина, тиазолидиндионов) в дополнение к стандартной ПВТ пациентам с ВГС-инфекцией и стеатозом печени остается не изученной по сей день [77]. Основываясь на значимости инсулинорезистентности в патологических механизмах прогрессирования ХГС, были предприняты попытки коррекции нарушений инсулиновой чувствительности методом использования известных пероральных сахароснижающих препаратов в сочетании с проводимой ПВТ. Влияние пиоглитазона было изучено в двух пилотных проектах, результаты которых показали лишь улучшение показателей гликемического профиля, однако эффекта на разные типы вирусологического ответа отмечено не было [69]. Известно, что применение метформина в дополнение к стандартной терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином у пациентов с 1 генотипом ХГС и выявленной ИР способствовало увеличению вероятности достижения УВО по сравнению с обычной ПВТ – 59,2% и 38,8% соответственно ($p=0,043$). Кроме того, достижение клиренса ВГС явилось основанием для нормализации инсулиновой чувствительности, определяемой известным индексом НОМА-IR [161]. Недавно проведенный пилотный проект с использованием различных сахароснижающих препаратов, назначаемых дополнительно к противовирусной терапии у пациентов с ХГС 1 генотипа и ИР послужил поводом инициации дальнейших крупных исследований. Так, лица получающие акарбозу, метформин или пиоглитазон в дополнение к пегинтерфероном альфа-2b (1,5 мкг/ кг/ нед) и рибавирину (1000-1200 мг/сут)

достигли УВО в большем проценте случаев чем те, кто получал только стандартную терапию - 66,7%, 83,3 %, 66,7% по сравнению с 60% в группе контроля, причем частота УВО в группе с метформином была наибольшая [73].

Опираясь на вышеизложенные факты, представляется весьма перспективным использование метформина в качестве патогенетического корректора тех изменений, которые, как предполагают, являются следствием сформированной инсулиновой резистентности и цитопатических эффектов ВГС. Метформин является широко используемым антидиабетическим средством, которое эффективно снижает уровень глюкозы в плазме крови, прежде всего, за счет уменьшения продукции глюкозы печенью и улучшения метаболизма липидов как в печени, так и в мышечной ткани. На клеточном уровне, метформин стимулирует AMP-активируемую протеинкиназу. Это служит ключевым механизмом, благодаря которому метформин обладает широким диапазоном метаболических преимуществ. Кроме того, метформин способен ингибировать глюконеогенез в печени [56]. Механизмы, лежащие в основе действия метформина являются более тонкими и сложными, чем предполагалось ранее. Кроме того, на сегодняшний день существует немало доказательств того, что метформин оказывает положительное влияние на регресс стеатоза гепатоцитов печени и ингибирование воспаления в печеночной ткани [85].

Кроме того, признание ИР патогенетической основой формирования СПКЯ привело к многочисленным исследованиям метформин, обладающего сенсibiliзирующим воздействием на метаболизм инсулина и являющегося эффективным методом лечения СПКЯ. Подобное вмешательство может способствовать улучшению овуляторной функции яичников у пациенток с СПКЯ. Адипоцитокينات, которые секретируются жировой тканью, могут играть важную роль в патогенезе резистентности к инсулину [100]. Согласно результатам последнего мета-анализа [89], прием метформина у пациенток с СПКЯ был связан со значительным увеличением уровня адипонектина и

снижением уровня лептина, что обладает рядом благоприятных воздействий на восстановление инсулиновой чувствительности. Однако определить точную дозу или продолжительность терапии метформином для использования в качестве рекомендаций не представилось возможным. В попытках объяснить закономерности развития жировой дистрофии гепатоцитов при ХГС наука существенно продвинулась вперед, однако, целостной картины, объясняющей весь спектр наблюдаемых изменений, пока сложить не удалось. Полученные сведения о неоднозначном течении ХГС 3 генотипа, трудностях терапии заболевания, быстрых темпам его прогрессирования, отсутствии высокоэффективных схем этиотропной терапии, заставляют искать оптимальные пути коррекции комплекса метаболических изменений, сопутствующих данному заболеванию. Таким образом, терапевтическая стратегия использования инсулинового сенситайзера – метформина, направленная на коррекцию инсулинорезистентности, предполагает быть полностью оправданной и позволяет рассчитывать на лучшие результаты лечения, используя привычные схемы противовирусной терапии.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование является ретроспективным когортным моноцентровым в параллельных группах для оценки эффективности и безопасности проведенной противовирусной терапии хронического гепатита С (генотип 3) на фоне синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Исследовательский интерес представляли исходы лечения ХГС-3 и оценка влияния на них терапии метформинном, который назначался пациенткам по поводу СПКЯ.

Истории болезни и амбулаторные карты больных были отобраны из архива Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ), а также из гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНИКИ им М.Ф. Владимирского за период с 2010 по 2015 гг. Интересующие нас качественные и количественные параметры заносились в единую электронную таблицу для систематизации полученной информации и дальнейшего проведения статистического анализа.

Подбор интересующих сведений, потенциально соответствующих требованиям проводимого исследования, осуществлялся из Государственного Регистра больных хроническими вирусными гепатитами Министерства здравоохранения Московской области. Исследовательский интерес представляли истории болезни женщин, наблюдающихся в МОНИИАГ по поводу синдрома поликистозных яичников, у которых в процессе обследования в МОНИКИ был выявлен ХГС (генотип 3) и которые в дальнейшем получали противовирусную терапию стандартным ИФН альфа-2b и рибавирином из средств бюджета Московской области (Целевая программа, утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации от 10 мая 2007 г. №280 «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012» подпрограмма «Вирусные гепатиты», Региональные программы (в рамках постановления правительства № 280 от 10 мая 2007 г.)), а также по программе обязательного медицинского

страхования. Кроме того, для реализации поставленной цели были отобраны истории болезни тех пациенток, которым до начала противовирусной терапии ХГС-3 был назначен метформин для лечения СПКЯ или никакой этиотропной терапии по поводу данного заболевания не назначалось вовсе.

2.1. Критерии отбора медицинской документации

Первоначально из архива гепатологического отделения МОНИКИ были отобраны 114 карт пациенток с ХГС-3, параллельно наблюдающихся в МОНИИАГ с диагнозом СПКЯ.

Начальным этапом отбора историй болезни являлись следующие критерии (*критерии включения*):

- возраст пациенток на момент начала противовирусной терапии от 18 до 45 лет;
- диагностированный ХГС-3 (подтипами ВГС: 3, 3а, 3б, 3а/3б);
- индекс массы тела от 18,5 до 27 кг/м²;
- индекс фиброза 1 -2 балла по Ishak по результатам морфологического исследования гепатобиоптата;
- 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 15 мг/кг/сут в течение 24 недель, а также наличие данных амбулаторного наблюдения в течение 24 недель после завершения противовирусной терапии.

Критериями исключения из исследования:

1. наличие метаболического синдрома (по критериям ВОЗ, Международной федерации диабета (IDF), 2005) [25] и/или сахарного диабета 1 и 2 типов;
2. наличие у пациенток хронических гепатитов другой этиологии (в том числе и вирусных) и ВИЧ-инфекции;
3. предшествующее лечение хронического гепатита С схемами противовирусных препаратов, включающее интерферон и рибавирин;

4. онкологические заболевания в анамнезе и в период лечения по поводу СПКЯ и ХГС-3;
5. длительный прием амиодарона, тетрациклина, терапия системными стероидными гормонами;
6. оперативные вмешательства на тонкой кишке;
7. неоднократные периоды голодания более 4 суток в анамнезе и на момент наблюдения в специализированных учреждениях;
8. наличие лабораторных противопоказаний к началу ПВТ:
 - абсолютное число нейтрофилов <1500 клеток в 1 мл;
 - количество тромбоцитов < 90 тыс клеток в 1 мл;
 - уровень гемоглобина <120 г/л;
9. использование колониестимулирующих факторов роста в анамнезе и непосредственно перед началом лечения;
10. психические заболевания в анамнезе, в том числе наличие признаков алкогольной и наркотической зависимости;
11. депрессивные состояния в анамнезе (сумма баллов более 20 по результатам оценки по шкале Бека);
12. хронические заболевания легких в анамнезе;
13. патология щитовидной железы с формированием её гипо- или гиперфункции;
14. трансплантация солидных органов в анамнезе;
15. любые патологические состояния, которые, по мнению исследователей, могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования.

После проведения первичного отбора данных, основываясь на требованиях, предъявляемых к записям о наблюдении и лечении пациенток по поводу ХГС, осуществлялся запрос на изучение медицинской документации в МОНИИАГ для анализа их историй болезни, деталей возможного назначения метформина и безопасности его приема.

Критериями, на основании которых сведения пациенток были включены в дальнейший статистический анализ, являлись:

- диагностированный ранее СПКЯ (на основании Роттердамских критериев ESHRE / ASRM, 2003 г., критерии The Androgen Excess and PCOS Society, 2006 г.) [30, 126, 149] и исключение другой гинекологической и эндокринной патологии (адреногенитальный синдром, синдром Кушинга, гиперпролактинемия, андроген-продуцирующие опухоли и др.), которая могла бы явиться причиной гиперандрогении и/или инсулинорезистентности;
- получение метформина за 12 и более недель до начала противовирусной терапии по назначению гинеколога или эндокринолога МОНИИАГ или отсутствие какой-либо медикаментозной терапии для лечения СПКЯ;
- отсутствие использования в анамнезе и/или указаний в амбулаторной карте пациентки на прием синтетических эстрогенов или антиэстрогеновых препаратов из группы стимуляторов продукции гонадотропинов (в частности, кломифена цитрата).

2.2. Дополнительные требования к данным отобранных историй болезни пациенток

Дополнительными требованиями к отбираемой медицинской документации до планируемого курса ПВТ и в процессе лечения, помимо перечисленных выше критериев включения/исключения, являлись:

- наличие оригиналов или ксерокопий результатов лабораторно-морфологических исследований, прикрепленных к записям врачебных консультаций. Необходимым требованием являлось наличие в истории болезни пациентки результатов всех лабораторных исследований для оценки эффективности и безопасности проводимого лечения;
- отсутствие планирования беременности до момента излечения от ХГС;
- высокая мотивация пациентки на лечение ХГС, оцененная по срокам и полноте назначаемого и выполняемого обследования;

- регулярные визиты пациентки в клинику до начала ПВТ - как минимум 1 раз в 3 месяца с указанием информации о посещении других специалистов, госпитализациях, наличии перенесенных заболеваний, приеме каких-либо медикаментозных препаратов за истекший период времени;
- высокая комплаентность пациентки, оцененная по отсутствию пропусков приема препаратов противовирусной терапии и соблюдению режима проводимого лечения и необходимого обследования.

2.3. Оценка соответствия критериям отбора медицинской документации

На этапе определения соответствия имеющихся сведений предъявляемым критериям включения/исключения проводилась оценка наличия лабораторно-инструментальных и клинических данных, на основании которых возможно было сделать выводы о влиянии метформина, назначенного до начала ПВТ по поводу СПКЯ на эффективность лечения ХГС-3.

Задачами нашего исследования не являлись:

- оценка изменений показателей гинекологического и эндокринного статуса;
- динамика уровня половых гормонов (общего и свободного тестостерона, андростендиона, дегидроэпиандростерон-сульфата, эстрадиола и прогестерона);
- определение клинической эффективности метформина в отношении течения и проявлений СПКЯ.

2.3.1. Оценка стандартных лабораторных показателей

Общий анализ крови должен был проведен на момент первичного обследования в МОНИИАГ и гепатологическом отделении МОНИКИ, а также в процессе наблюдения и лечения метформином и противовирусными препаратами. К лабораторным маркерам, которые были включены в анализ, относились показатели периферической крови (уровень гемоглобин,

тромбоцитов, лейкоцитов, абсолютное число нейтрофилов). При необходимости - при развитии гематологической токсичности, показатели периферической крови мониторировались чаще, а также мог осуществляться ручной контроль количества тромбоцитов и процентного соотношения лейкоцитов. Требования к частоте и кратности исследования показателей периферической крови указаны в таблице 1.

При исследовании *биохимического анализа крови* были изучены: параметры липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды), показатели стандартной печеночной панели (определение уровня аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), значение показателя общего билирубина), а также уровень глюкозы сыворотки крови. Перечисленный спектр показателей был изучен на этапе обследования в МОНИИАГ (до назначения метформина), в процессе его приема пациенткой, до начала ПВТ и в процессе лечения ХГС-3, а также после окончания терапии. В процессе проводимого противовирусного лечения лабораторное исследование выполнялось ежемесячно с использованием следующего набора показателей – АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин, глюкоза сыворотки крови (Табл. 1).

Результаты *исследования тиреоидных гормонов* принимались во внимание как на этапе обследования пациенток, так и в процессе проведения ПВТ. С учетом развития функциональной патологии щитовидной железы у части больных, получающих ПВТ в отобранных нами историях болезни проводился регулярный мониторинг показателей тиреотропного гормона (ТТГ), уровня свободного тироксина (Т4 своб.) и количества антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО). При необходимости коррекции нарушенной функции щитовидной железы проводились внеочередные исследования, но не чаще, чем 1 раз в месяц (Табл. 1).

2.3.2. Антропометрия

Динамика изменения антропометрических показателей пациентки отслеживалась гинекологами, эндокринологом и гастроэнтерологами на каждом визите в процессе проводимого лечения метформином и противовирусными препаратами, о чем свидетельствовали записи в медицинской документации. Всем пациенткам были измерены рост, вес, окружность талии и бедер до начала ПВТ. Для определения трофологического статуса проводился расчет индекса массы тела (индекса Кетле): $ИМТ = M / P^2$, где М - масса тела в килограммах, Р - рост в метрах.

2.3.3. Количественное определение HCV RNA в плазме крови методом полимеразной цепной реакции

Анализ исходного уровня вирусемии и количества РНК ВГС проводился исходно (на этапе первичного обследования в МОНИКИ), до начала противовирусной терапии и в стандартные сроки оценки эффективности проводимой терапии (28 суток терапии, 12 недель терапии, на момент окончания терапии, а также через 1, 3 и 6 месяцев после окончания ПВТ). Данное исследование проводилось на автоматическом ПЦР-анализаторе COBAS AmpliCor (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) с помощью набора реагентов ОТ-Гепатоген-С количественный («ДНК-Технология», Россия), предназначенного для количественного определения РНК ВГС в образцах плазмы крови методом обратной транскрипции с последующей амплификацией синтезированных фрагментов кДНК методом ПЦР в режиме «реального времени». Диагностическая чувствительность – 99,7%, диагностическая специфичность – 100%. Линейный диапазон концентраций РНК, определяемых анализатором составил $50 - 10^8$ МЕ/мл.

Таблица 1

Требования к кратности и полноте лабораторных исследований записей медицинской документации

Фазы и сроки Процедуры визитов	Предварительная терапия метформином			Противовирусная терапия								Период наблюдения		
	≥12 нед	-8 нед	-4 нед	0	2 нед	4 нед	8 нед	12 нед	16 нед	20 нед	24 нед	28 нед	36 нед	48 нед
Общий анализ крови	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Физикальный осмотр	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Оценка уровня депрессии по шкале Бека				+		+	+	+	+	+	+			
Определение уровня гормонов щитовидной железы (ТТГ, Т4 своб.)	+			+				+			+			+
Количественное определение HCV RNA	+*			+				+						
Качественное определение HCV RNA						+					+	+	+	+
Выдача препаратов противовирусной терапии				+	+	+	+	+	+	+				
Оценка безопасности терапии		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

* исследование уровня виремии (количественное определение HCV RNA) при первичном обращении в гепатологическое отделение (опционально)

2.3.4. Морфологическое исследование гепатобиоптата

Одним из основных критериев отбора пациенток в наше исследование являлось наличие у больной минимально выраженного фиброза печени по результатам морфологического исследования гепатобиоптата. Анализ фиксированных препаратов гепатобиоптата был проведен врачом-морфологом на базе патологоанатомического отделения МОНИКИ им М.Ф. Владимирского. Оценке подвергались тканевые структурные изменения: индекс гистологической активности (ИГА), индекс фиброза (ИФ), а также наличие и степень стеатоза гепатоцитов. Вычисление ИГА проводилось полуколичественным методом с использованием шкалы Knodell (1981) - балльной оценки разных компонентов повреждения [86], причем выраженность каждой из 3 описательных, составляющих этой характеристику, указывала на определенную степень гистологической активности гепатита (Таблица №2).

Так при сумме баллов от 1 до 3 регистрировалась минимальная активность, от 4 до 8 – малая активность, при наличии от 9 до 12 баллов – умеренная, от 13 и более – высокая активность гистологического воспаления. Оценка индекса фиброза проводилась по методу R. Knodell в баллах от 0 до 4. Определенному количеству баллов соответствует различная степень и локализация процессов фиброзирования [86] (Таблица №2).

Таблица №2

Индекс гистологической активности по Knodell

Перипортальные и мостовидные некрозы гепатоцитов, баллы	
отсутствуют	0
слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
умеренные ступенчатые некрозы (до 50% портальных трактов)	3
выраженные ступенчатые некрозы (более 50% портальных	4

трактов)	
умеренные ступенчатые + мостовидные некрозы	5
выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы	6
Внутридольковая дегенерация и очаговые некрозы, баллы	
отсутствуют	0
слабые (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация, фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 33% долек)	1
умеренные (вовлечены 33-66% долек)	3
выраженные (вовлечены более 66% долек)	4
Портальное воспаление, баллы	
отсутствует	0
слабое (клетки воспалительного инфильтрата менее чем в 33% портальных трактов)	1
умеренное (воспалительная инфильтрация в 33-66% портальных трактов)	3
выраженное (обильная воспалительная инфильтрация более чем в 66% портальных трактов)	4
Фиброз, баллы	
отсутствует	0
фиброз портальных трактов	1
мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	3
цирроз	4

2.4. Критерии эффективности проведенного курса противовирусной терапии

В исследовании, как и в записях динамической оценки клинико-лабораторных показателей пациенток, были использованы следующие критерии оценки эффективности терапии:

1. Биохимический ответ - нормализация исходно повышенного уровня

трансаминаз на фоне противовирусной терапии;

2. Вирусологический ответ - динамика количества РНК ВГС на фоне ПВТ.

Определялись следующие виды ответа:

- БВО – быстрый вирусологический ответ – отсутствие РНК ВГС через 28 суток от начала терапии;
- пРВО – полный ранний вирусологический ответ - отсутствие РНК ВГС (ниже определяемого диапазона значений) через 12 недель ПВТ;
- ОКТ – ответ в конце терапии – неопределяемый уровень РНК ВГ С к моменту окончания полного 24-недельного курса ПВТ;
- УВО - устойчивый вирусологический ответ - отсутствие РНК ВГ С при тестировании через 24 недели после завершения ПВТ.

Таблица №3

Варианты неэффективной противовирусной терапии

Тип ответа	Определение
Неответившие или частично ответившие на терапию	снижение вирусной нагрузки менее чем на 2 lg МЕ/мл (неответившие) или на 2 и более lg МЕ/мл (частично ответившие) по сравнению с исходным уровнем спустя 12 недель терапии, но без достижения авиремии в конце намеченного срока терапии
Лица с вирусологическим прорывом	достижение авиремии в процессе лечения и возобновление репликации РНК ВГС в процессе продолжения противовирусной терапии
Лица с рецидивом	достижение авиремии к концу периода лечения и ее повторное выявление на протяжении 24 недель периода наблюдения

Критериями отмены терапии в процессе проведения противовирусного лечения являлись:

- некомплаентность пациентки (несоблюдение пациенткой требований терапии, нерегулярный прием препаратов или частые пропуски, несоблюдение графика визитов в клинику). Документация таких

- пациенток не могла быть включена в анализ по причине заранее прогнозируемой «искусственно сформированной» низкой эффективности проводимой ПВТ;
- сохранение любого уровня определяемой РНК ВГС через 12 недель ПВТ. В подобном случае пациентка прекращала лечение после получения результатов контрольной ПЦР из-за нецелесообразности дальнейшей терапии ХГС-3;
 - развитие тяжелых нежелательных явлений, в том числе и серьезных, негативные последствия которых могли превышать пользу от проводимой терапии.

Данные выбывших в процессе лечения пациентов по причине неэффективности противовирусной терапии или из-за развития тяжелых нежелательных явлений были включены в анализ.

2.5. Оценка безопасности лечения

Оценка безопасности лечения метформином и последующей проводимой ПВТ включала в себя клинико-лабораторные показатели, результаты врачебных осмотров с оценкой жизненно важных функций, а также сообщения о нежелательных явлениях. Наблюдение за любым клинически значимым отклонением, возникшем на фоне получаемой терапии, осуществлялось вплоть до его разрешения или до достижения стабильной с клинической точки зрения ситуации. При необходимости в истории болезни изучались дополнительные врачебные осмотры и результаты внеплановых лабораторных исследований с целью обеспечения оптимального качества терапии и ее безопасности у каждого конкретного пациента. Критериями оценки безопасности явились: характер, выраженность, длительность нежелательного явления и его связь с применением препаратов ИФН, рибавирина или метформина.

Для оценки степени тяжести описанных нежелательных явлений нами были использованы Рекомендации по оценке степени тяжести

нежелательных явлений ВОЗ [44]. В качестве градации степени выраженности нежелательного явления нами были использованы следующие характеристики: 1- легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая, 4 – потенциально угрожающая жизни, соответствующая серьезному нежелательному явлению (Таблица №4).

Вопросы о корректировке дозы и прекращении терапии в связи с развитием побочных эффектов были решены индивидуально в соответствии с рекомендациями местных производителей препаратов. Случаев временного прекращения приема одного из используемых препаратов с дальнейшим возобновлением лечения в полном объеме зарегистрировано не было. Коррекция осложнений противовирусной терапии проводилась по международным стандартам и на основании рекомендаций инструкций производителей принимаемых препаратов. В случае развития рибавирин-индуцированной анемии, при необходимости использовался эритропоэтин-альфа в максимальной недельной дозе 40 000 МЕ п/к (в 1-4 введения). Во избежание редукции дозы ИФН, при необходимости коррекции нейтропении, назначался филграстим в максимальной недельной дозе 48 000 000 Ед п/к. При введении препаратов, корригирующих ИФН-, рибавирин-индуцированную гематотоксичность, проводились внеочередные лабораторные анализы для отслеживания эффективности терапии НЯ.

Таблица №4

Градация по степеням тяжести гематологических нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии

	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (жизнеугрожающая)
Гемоглобин (г/л)	95 – 109	80 – 94	65 – 79	<65
Лейкоциты (тыс.)	2,0 – 2,9	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	<1.0
АЧН (/мм ³)	1000 – 1500	750 – 999	500 – 749	<500

	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (жизнеугрожающая)
Тромбоциты (тыс.)	70 – 100	50 – 69	25 – 49	<25
Общий билирубин	1.26 – 2.5 ВГН	2.6 – 5 ВГН	5.1 – 10 ВГН	> 10 ВГН
АЛТ и АСТ	2 x ВГН	2.1 – 5 ВГН	5.1– 10 ВГН	> 10 ВГН
ЩФ	2 x ВГН	2.1 – 5 ВГН	5.1 – 10 ВГН	> 10 ВГН
МНО	1,1-1,5 ВГН	1,6 – 2,0 ВГН	2,1 – 3,0 ВГН	>3 ВГН
Креатинин	1,1-1,3 ВГН	1,4 – 1,8 ВГН	1,9 - 3,4 ВГН	>3,5 ВГН
Диарея	Жидкий стул 2-3 раза в день	Жидкий стул 4-6 раз в день и ночью, умеренные судороги	Жидкий стул 7-9 раз в день и ночью, недержание, выраженные судороги	Жидкий стул более 10 раз днем и ночью, макроскопически определяемая кровь в кале, необходимость парентерального питания.
Запор	легкий	умеренный	Увеличение живота	Вздутие живота и рвота

	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (жизнеугрожающая)
Аллергические реакции	Преходящая сыпь	Уртикарная сыпь, легкий бронхоспазм	Сывороточная болезнь, бронхоспазм, необходимость парентерального введения лекарств	Анафилаксия
Кожа, слизистые оболочки	Эритема, зуд	Диффузная макуло-папулезная сыпь, или сухое шелушение	Образование везикул, влажная десквамация или язвообразование	Вовлечение слизистых оболочек ИЛИ синдром Стивенса-Джонсона ИЛИ мультиформная эритема ИЛИ некрозы кожи, требующие хирургического вмешательства ИЛИ эксфолиативный дерматит
Волосы	Минимальное выпадение волос	Умеренное выпадение волос, гнездная алопеция	Тотальная алопеция, но обратимая	Необратимая алопеция
Лихорадка	до 38.6° С	38.7° С-39.9° С	>40° С (104° F)	Лихорадка с гипотонией
Головная боль	<2 часов или купируемая анальгетиком	от 2 часов, но менее 24 часов, купируемая анальгетиком	Продолжительностью около 24 часов, купируемая несколькими дозами анальгетиков	Рецидивирующая, некупируемая ненаркотическими анальгетиками, купируемая неоднократными дозами наркотических анальгетиков
Слабость	Без изменений дневной активности	Снижающая дневную активность	Парализующая дневную активность	--
Недомогание	<24 часов	24-48 часов	Персистирующее >48 часов	--

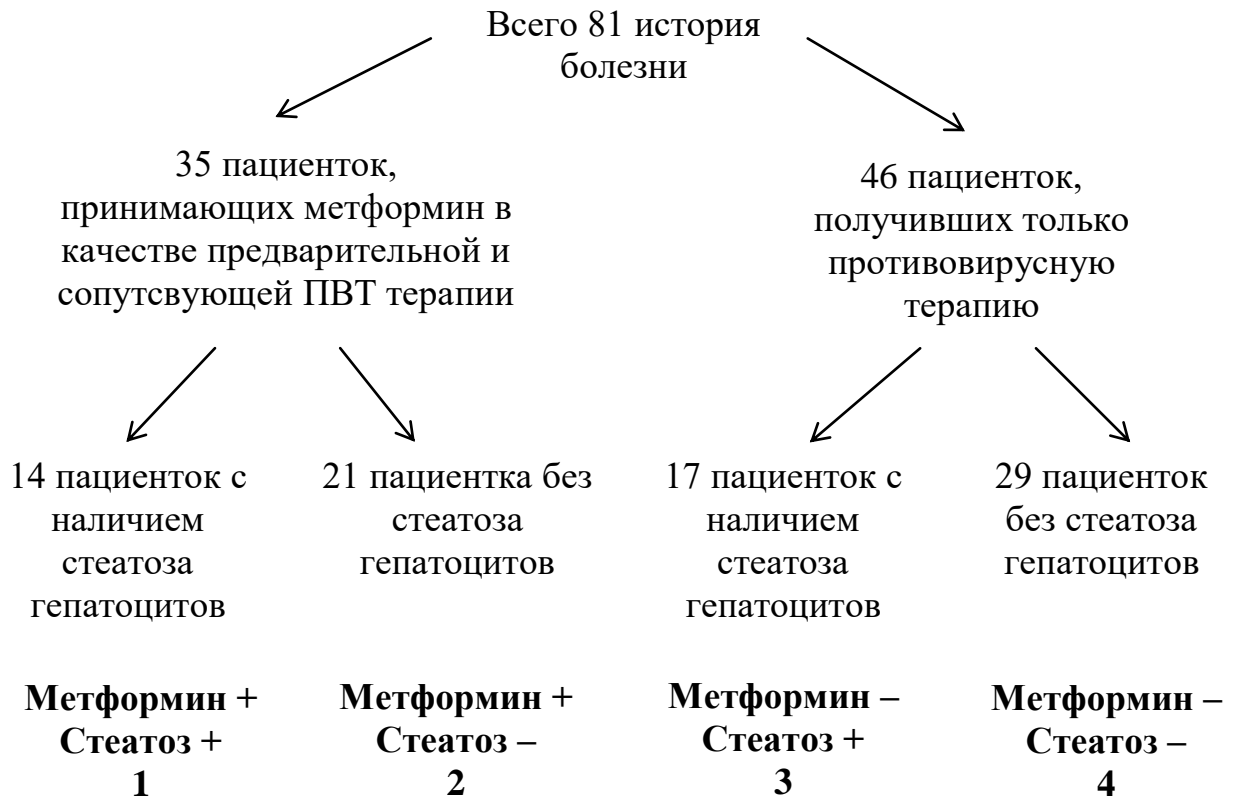
	Степень 1 (легкая)	Степень 2 (умеренная)	Степень 3 (тяжелая)	Степень 4 (жизнеугрожающая)
Тошнота	эпизоды	персистирующая >24 часов	персистирующая >24 часов с рвотой	--
Рвота	единичные эпизоды	Дневная рвота	Дневная рвота, резистентная к проводимой терапии	Неразрешимая рвота
Снижение веса	5.0-9.9%	10.0-19.9%	20.0%	--
Артралгия	Боль в суставах без изменений функции	Умеренное снижение дневной двигательной функции	Боль в суставах, парализующая дневную двигательную активность	--
Миалгия	Боли в мышцах без изменений функции	Умеренное снижение дневной двигательной функции	Боль в мышцах, парализующая дневную двигательную активность	--
Гипотиреоз	Повышение ТТГ <1.5 ВГН	Повышение ТТГ >1.5 ВГН и снижение Т ₄ без клинических симптомов	Повышение ТТГ 1.5 ВГН и снижение Т ₄ с клиническими проявлением гипотиреоза, требующее назначения заместительной гормонотерапии	Микседема или микседематоз- ная кома
Гипертиреоз	Снижение ТТГ	Снижение ТТГ, повышение Т ₄ , без клинических симптомов	Снижение ТТГ, повышение Т ₄ , с клиническими проявлением гипертиреоза, требующее назначение анти тиреоид-ных препаратов	Тиреотокси- коз, гипертиреоз, плохо поддающийся контролю анти тире- оидными препаратами
Гипергликемия (ммоль/л)	6.4-8.8	8.9-13.7	13.8-27.5	>27.5 или кетоацидоз
Гиперурикемия (мкмоль/л)	< 1.5 x ВГН	>1.5 x ВГН без клинически проявлений	Симптомы подагры	
Гипогликемия (ммоль/л)	3.0-3.5	2.2-2.9	1.7-2.1	<1.7

2.6. Группы исследования

Первоначально было отобрано 114 карт пациенток, наблюдающихся в гепатологическом отделении МОНИКИ по поводу хронического гепатита С (генотип 3) с известным ранее диагнозом синдрома поликистозных яичников без ожирения. На основании сведений из медицинской документации все эти пациентки выразили желание получить этиотропное лечение по поводу ХГС-3 до планируемой беременности. В анализ не были включены 33 истории болезни: 26 историй болезни не соответствовали критериям включения по причине сопутствующих состояний и принимаемой медикаментозной терапии, 7 историй болезни не соответствовали требованиям, предъявляемым к сбору данных (отсутствие мониторинга эффективности и безопасности терапии метформином, некомплаентность пациенток в процессе лечения метформином и во время проведения ПВТ). Таким образом, всего была проанализирована 81 история болезни. С учетом того, что стеатозу гепатоцитов при ХГС-3 уделяется огромная роль, как фактору, влияющему на исход противовирусной терапии (вероятность достижения УВО), выявленные морфологически жировые включения послужили критерием разделения пациенток на подгруппы. Таким образом, у 31 пациентки по результатам морфологических заключений исследования гепатобиоптата был выявлен стеатоз гепатоцитов. На основании сведений из амбулаторных карт МОНИИАГ, 35 пациенткам был назначен метформин для лечения СПКЯ, которые принимали его до ПВТ, на всем ее протяжении и после лечения ХГС-3. Остальные пациентки, составившие группу сравнения получали только противовирусную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином в суточной дозе 13 мг/кг/сут (Рис. 1).

Ни в одной из анализируемых историй болезни не было найдено сведений об увеличении трансаминаз в 2,5 раз и более от исходного уровня после начала лечения метформином. Также не было найдено сведений о возникновении нежелательных явлений, тяжесть которых не позволила бы продолжить терапию метформином

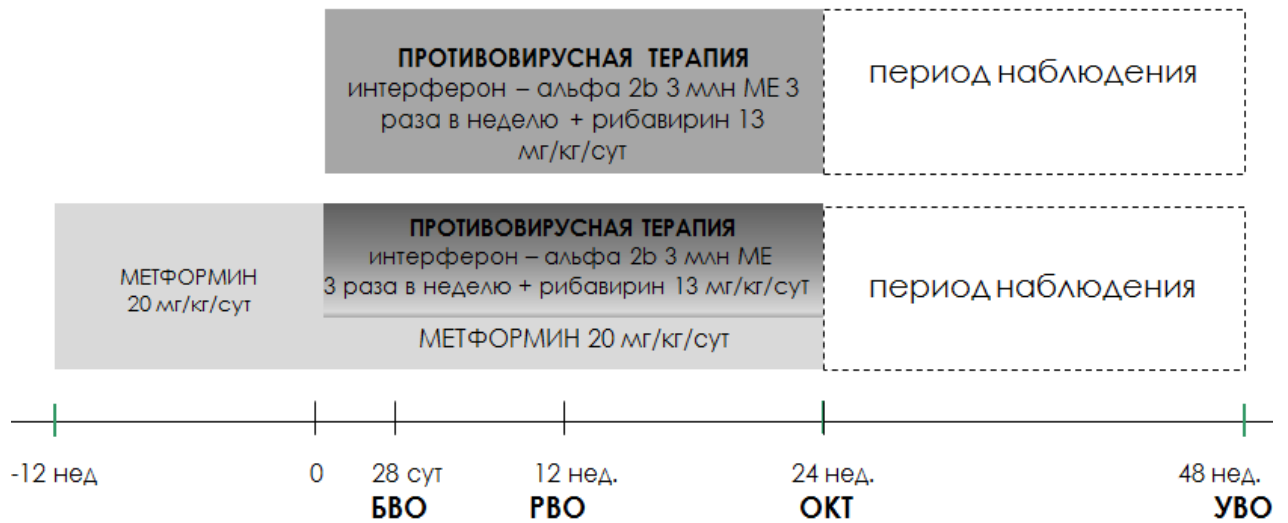
Распределение пациентов по группам терапии и подгруппам



2.7. Дизайн исследования

Пациенткам подгруппы 1 (со стеатозом гепатоцитов) и подгруппы 2 (без стеатоза печени), составляющим основную группу исследования, по назначению ПВТ была назначена предварительная терапия метформином (Сиофор®, Берлин - Хеми АГ, Германия) на протяжении как минимум 12 недель в суточной дозе из расчета 20 мг/кг массы тела и далее в течение 24-недельного курса противовирусной терапии. Пациентки группы сравнения - подгруппы 3 (со стеатозом гепатоцитов) и подгруппы 4 (без стеатоза печени) получали исключительно интерферон альфа-2b (Реальдирон®, Тева, Израиль) 3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю и рибавирин (Триворин®, Тева, Израиль) в дозе 13 мг/кг в сутки перорально на протяжении 24 недель (Рис. 2).

Схемы терапии основной группы и группы сравнения



2.8. Статистическая обработка результатов

Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 и Statistica 7.0.

Для описания исследуемой популяции по всем статистическим параметрам использовалась описательная статистика, которая определялась типом статистического параметра. Для оценки количественных параметров, распределенных по нормальному закону, использовались следующие величины: объем выборки, среднее значение выборки и стандартное отклонение. Для описания количественных параметров, распределенных не по нормальному закону, использовались объем выборки, медиана, 25 и 75 квартили. При описании качественных параметров или количественных характеристик, принимающих только очень небольшое число значений, использовались объем выборки, частота и процентная частота каждого из возможных значений 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.

ГЛАВА III. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО И СОПУТСТВУЮЩЕГО ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТФОРМИНОМ ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ГЕНОТИП 3) И СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Стеатоз гепатоцитов, сопутствующий хронической HCV- инфекции, как предполагают, является барьером на пути к излечению таких больных [82, 93, 108, 119]. Кроме того, дополнительное негативное влияние вносит системная инсулиновая резистентность при синдроме поликистозных яичников, являющаяся, как полагают, основой эндокринных изменений в организме женщины. [49, 96, 148]. Жировая дистрофия печени, по мнению ряда авторов, ассоциирована с более высокой вирусной нагрузкой, интенсификацией гистологического воспаления, ускорением темпов прогрессирования заболевания [9]. Использование метформина – препарата, нормализующего чувствительность тканей к инсулину, является попыткой доказательства значимости инсулинорезистентности в формировании особенностей течения ХГС-3 со стеатозом гепатоцитов и вмешательством, способствующим достичь более высоких результатов противовирусной терапии.

3.1. Исходные особенности клинико-лабораторных и морфологических показателей пациенток исследуемых подгрупп

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. №5).

Таблица №5

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

3.1.1. Различия субъективной оценки пациенток с хроническим гепатитом С генотипа 3 в изучаемых подгруппах

На момент первичного обследования основной жалобой, по поводу которой женщины обращались к гинекологу и эндокринологу, было бесплодие, реже - невынашивание беременности или привычные выкидыши. Нерегулярность менструального цикла по типу олигоменореи и вторичной аменореи встречалась в 52,9%-76,2% случаев, гирсутизм был выявлен приблизительно у трети пациенток (от 28,6% до 38,1%). Кожные проявления гиперандрогении в виде акне и себореи регистрировались в 28,6%-35,3% и 14,3% – 23,5% случаев соответственно. На основании жалоб из историй болезни гепатологического отделения при первичном обследовании по поводу ХГС-3 выявлялись жалобы на общую слабость (в 61,9%-70,6% случаев), тяжесть и/или малоинтенсивные боли в правом подреберье (в 23,5%-42,9% случаев). У 11,8%-14,3% пациентов наблюдалась тошнота, у

5,8 – 7,5% - метеоризм. Около четверти пациенток в каждой подгруппе вовсе не предъявляла никаких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота распределения всех описанных жалоб по изучаемым подгруппам была одинаковой, вне зависимости от наличия или отсутствия стеатоза гепатоцитов. Оценка субъективного состояния пациенток, обратившихся по поводу ХГС-3 является неспецифической и встречается у лиц, страдающих хроническими вирусными гепатитами различной этиологии (Табл. №6).

Таблица №6

Характеристика исходно предъявляемых пациентками жалоб (до назначения каких-либо препаратов)

Жалобы	1	2	3	4	p
	Метформин + Стеатоз + n=14	Метформин + Стеатоз – n=21	Метформин - Стеатоз + n=17	Метформин - Стеатоз – n=29	
Бесплодие, невыведение беременности, привычные выкидыши	78,6% (11)	85,7% (18)	94,1% (16)	75,8% (22)	NS
Нерегулярность менструального цикла	64,3% (9)	76,2% (16)	52,9% (9)	62,1% (18)	NS
Акне	28,6% (4)	33,3% (7)	35,3% (6)	31,0% (9)	NS
Гирсутизм	28,6% (4)	38,1% (8)	35,3% (6)	34,5% (10)	NS
Себорея	14,3% (2)	19,0% (4)	23,5% (4)	17,2% (5)	NS
Общая слабость	64,3% (9)	61,9% (13)	70,6% (12)	62,1% (18)	NS
Тяжесть и/или тупые малоинтенсивные боли в правом подреберье	42,9% (6)	28,6% (6)	23,5% (4)	37,9% (11)	NS
Тошнота	14,3% (2)	14,3% (3)	11,8% (2)	13,8% (4)	NS
Отсутствие каких- либо симптомов со стороны желудочно- кишечного тракта	21,4% (3)	28,6% (6)	23,5% (4)	24,1% (7)	NS

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

При анализе анамнестических данных пациенток нами была предпринята попытка изучения предполагаемой давности и пути инфицирования HCV-инфекцией. Было выявлено, что 29,6% (24 пациентки) включенных в исследование женщин при расспросе о наиболее вероятном источнике инфицирования сообщали о факте парентерального употребления психоактивных веществ, 13,6% (11 женщин) опрошенных предполагали о заражении вирусом гепатита С в результате инвазивных манипуляций (в том числе немедицинских), гемотрансфузий и хирургических вмешательств. 7,4% (6 чел.) женщин указывали на половой путь передачи инфекции, как на наиболее вероятный, при это у троих из них этим же генотипов вируса были инфицированы их половые партнеры. Несмотря на то, что изучение подобного показателя не лишено значимой доли субъективизма, указание на наличие употребления запрещенных психотропных веществ и в результате немедицинских инвазивных вмешательств является наиболее вероятным источником инфицирования именно 3-им генотипом вируса, что соответствует общеизвестному показателю заболеваемости.

Попытка изучения давности заболевания основывалась на анализе прошедшего времени с момента начала употребления психотропных веществ или проводимой хирургической манипуляции. Таким образом, продолжительность заболевания колебалась от 3 до 14 лет. С учетом включения пациенток с минимально выраженным фиброзом печени (1-2 балла по Ishak) и условности изучения давности заболевания, выводов о темпах прогрессирования болезни сделать не представлялось возможным.

3.1.2. Различия лабораторно-морфологических показателей пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) и синдромом поликистозных яичников в изучаемых подгруппах

Исходные значения лабораторных маркеров в каждой из изучаемых подгрупп пациентов, 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 (Табл. №7). 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 (Рис. 3). 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 трансаминазы (Табл. №7, Рис. 3).

Анализ уровня ферритина не показал статистической значимости, была выявлена некоторая тенденция к увеличению этого показателя у пациенток со стеатозом гепатоцитов (81,8 нг/мл и 86,3 нг/мл) в отличие от лиц без стеатоза (62,5 нг/мл и 72,1 нг/мл). Данный маркер служит косвенным подтверждением более интенсивного воспаления в печеночной ткани при наличии стеатоза, что может характеризовать подобный морфологический вариант ХГС генотипа 3 (Табл. №10).

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.

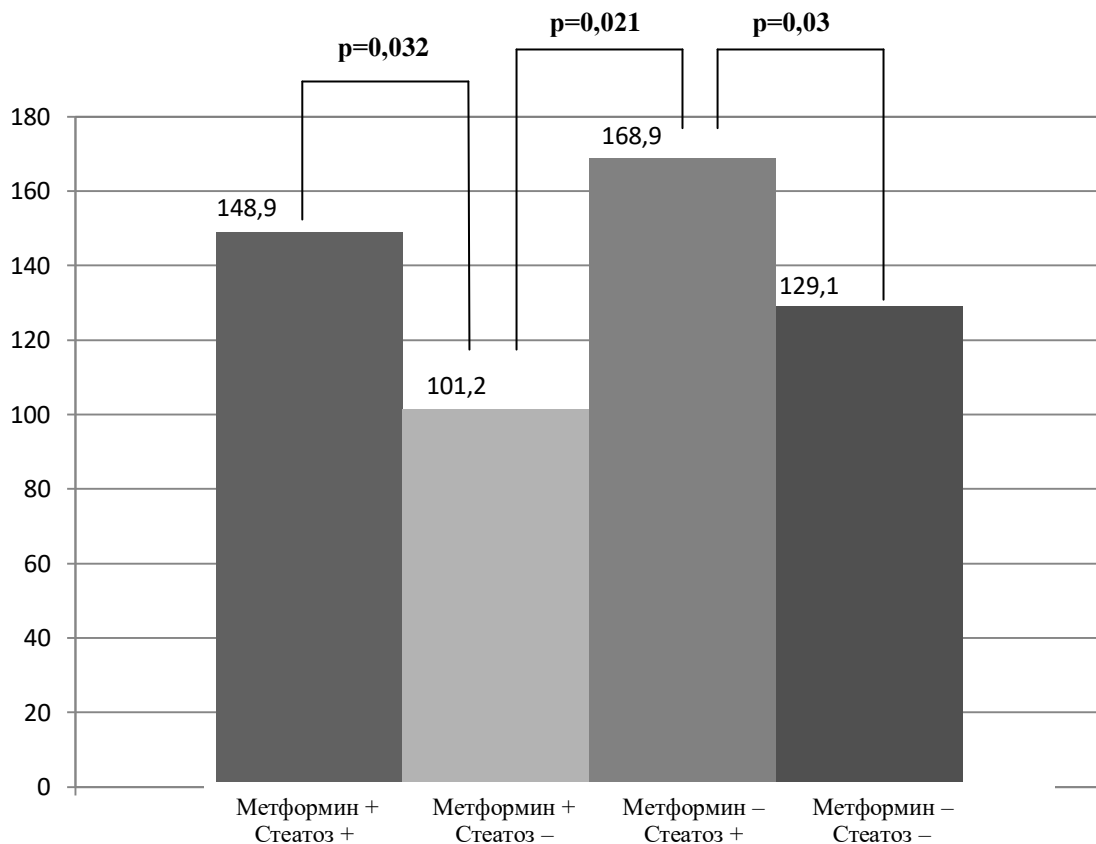
Таблица №7

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 сыво- ротки 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.

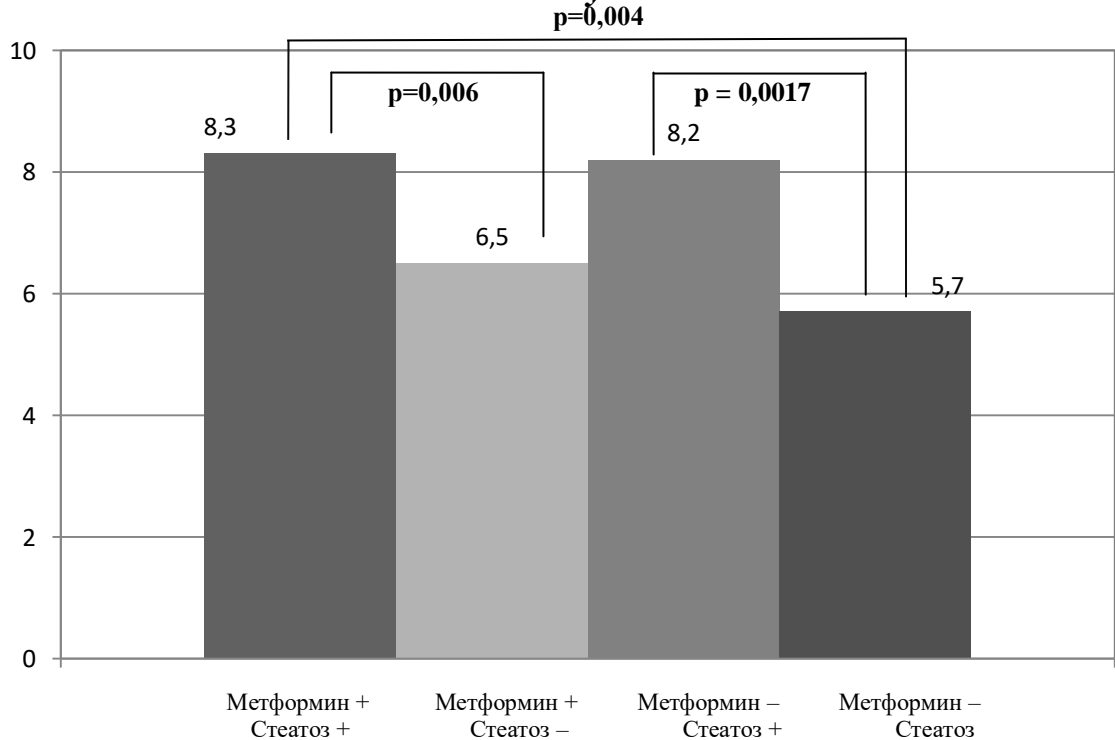
Различия уровня трансаминаз у пациенток с ХГС-3 в зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени



Внимания заслуживает оценка различий показателя вирусной нагрузки. Несмотря на отсутствие различий при мультигрупповом сравнении средних ($p=0071$), 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) (Табл.№7).

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) (Рис. 4).

Различия индекса гистологической активности у пациенток с ХГС-3 в зависимости от наличия или отсутствия стеатоза печени



Таким образом, статистически достоверное различие биохимической и гистологической активности у женщин с выявленным стеатозом гепатоцитов может свидетельствовать о большей интенсивности процессов воспаления, что, возможно, является косвенным подтверждением гипотезы отрицательного воздействия стеатоза печени на течение ХГС. Обнаруженная тенденция к увеличению уровня ферритина при выявленном стеатозе может также являться отражением активизации провоспалительных механизмов.

Уровень виремии, несмотря на отсутствие статистической значимости в изучаемых подгруппах, продемонстрировал закономерное увеличение репликации РНК ВГС при активном воспалении в ткани печени у больных со стеатозом гепатоцитов. В данном случае, отсутствие статистических различий данного показателя могло быть обусловлено выборкой пациенток на ранней стадии заболевания печени (ИФ = 1-2 баллов по Ishak).

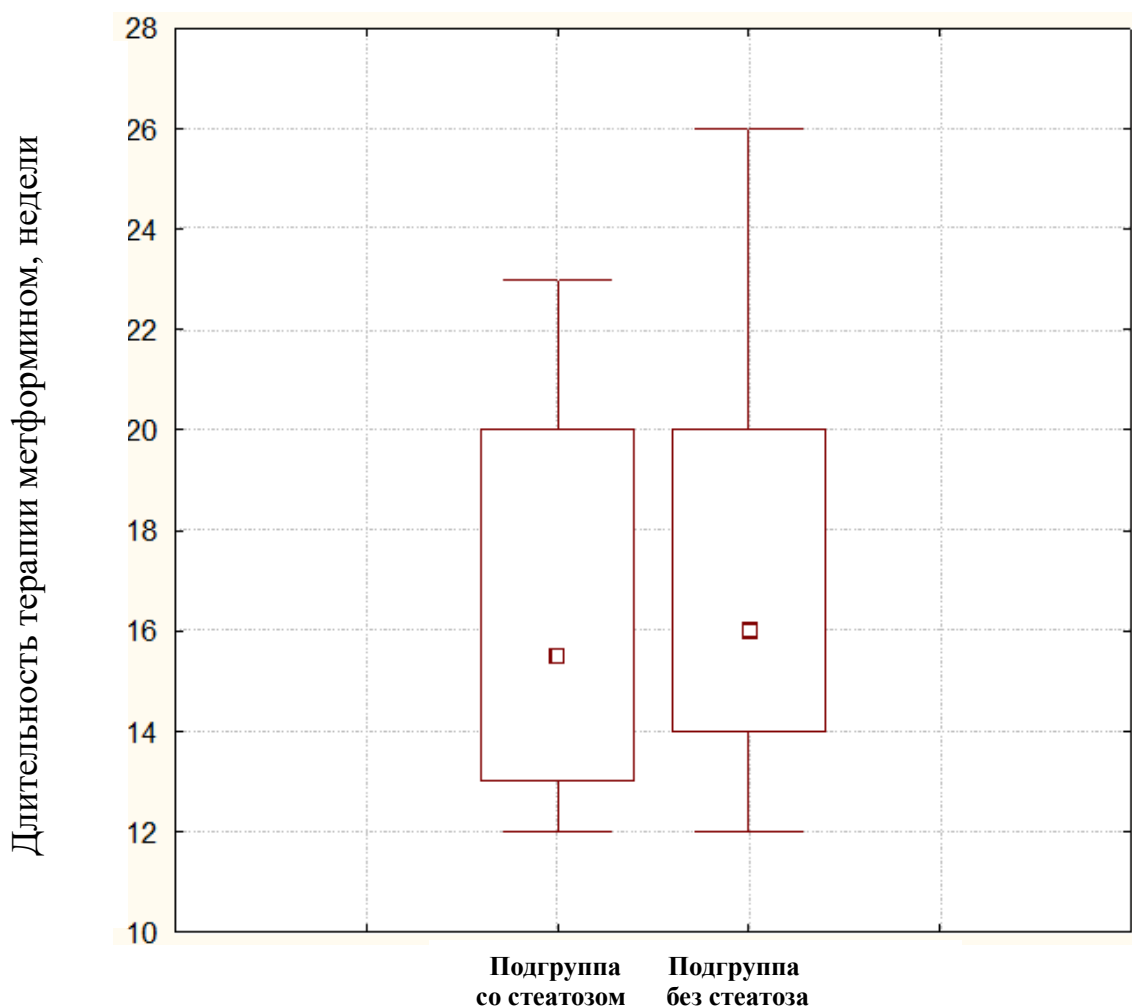
3.2. Оценка динамики клинико-лабораторных показателей на фоне предварительного лечения метформином пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в исследуемых подгруппах

В процессе предварительной монотерапии метформином по поводу наличия СПКЯ у пациенток 1 и 2 подгрупп были оценены как изменения лабораторных показателей, так и безопасность проводимого лечения. Динамика лабораторных показателей была оценена в каждой подгруппе отдельно.

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 ($p=0,635$) (Рис. 5).

Рисунок 5

Продолжительность предварительной терапии метформином у пациенток с наличием и отсутствием стеатоза гепатоцитов.



3.2.1. Эффективность предварительной терапии метформином у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 3)

Монотерапия метформином 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 (Табл. №8).

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 (Табл. №8). Таким образом, можно предполагать, что более длительный прием метформина, может существенным образом повлиять на интенсивность системного воспаления.

На протяжении всего периода претритмента метформином ни у одной пациентки не было отмечено увеличения уровня цитолиза и других мониторируемых показателей. В процессе монотерапии инсулиновым сенситайзером отмечена некоторая тенденция к снижению уровня общего холестерина, однако, не достигшая статистической значимости ($p=0,078$). Отсутствие изменений других показателей липидного спектра, в частности, уровня триглицеридов и ЛПНП, вероятно, обусловлено как исходно нормальными значениями этих маркеров, так и достаточно непродолжительным периодом приема метформина для их изменения (Табл. №11). У всех пациенток, направленных в гепатологический центр сразу после верификации диагноза СПКЯ и прошедших скрининговое обследование по поводу ХГС была выполнена ПЦР с определением уровня вiremии, что позволило проследить динамику HCV RNA до приема метформина и непосредственно перед началом противовирусной терапии.

Таким образом, изменений уровня вирусной нагрузки на фоне лечения метформином получено не было в связи с отсутствием у данного препарата эффектов, влияющих на вирусную репликацию.

Таблица № 8

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

Показатель	Исходно	После лечения метформином	Δ%	p
АЛТ (Ед/л)	148,9±34,7	105,5±24,1	-29,14	0,37
АСТ (Ед/л)	96,1±15,7	79,5±14,3	-28,9	0,11
ЩФ (Ед/л)	97,4±27,8	85,7±19,7	-12,05	0,73
ГГТП (Ед/л)	49,4±9,3	36,8±4,9	-25,54	0,27
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7±3,7	15,8±2,9	-5,4	0,87
Ферритин (мкг/л)	81,8±27,1	89,5±17,6	12,15	0,42
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,0±1,4	4,8±0,3	-9,45	0,078
ЛПВП (ммоль/л)	1,4±0,3	1,2±0,2	-13,17	0,69
ЛПНП (ммоль/л)	2,74±0,7	2,9±0,6	6,26	0,5
ТГ (ммоль/л)	1,31±0,24	1,39±0,3	-5,2	0,37
Глюкоза (ммоль/л)	5,1±1,6	4,5±0,2	-27,84	0,004
С-пептид (нг/мл)	2,7±0,4	3,1±0,3	14,8	0,53
Индекс НОМА-IR	2,5±0,45	1,9±0,1	-43,3	0,003
Вирусная нагрузка (lg)	6,14±2,5	6,28±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 - Δ%. 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. №9). 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 ($p=0,011$).

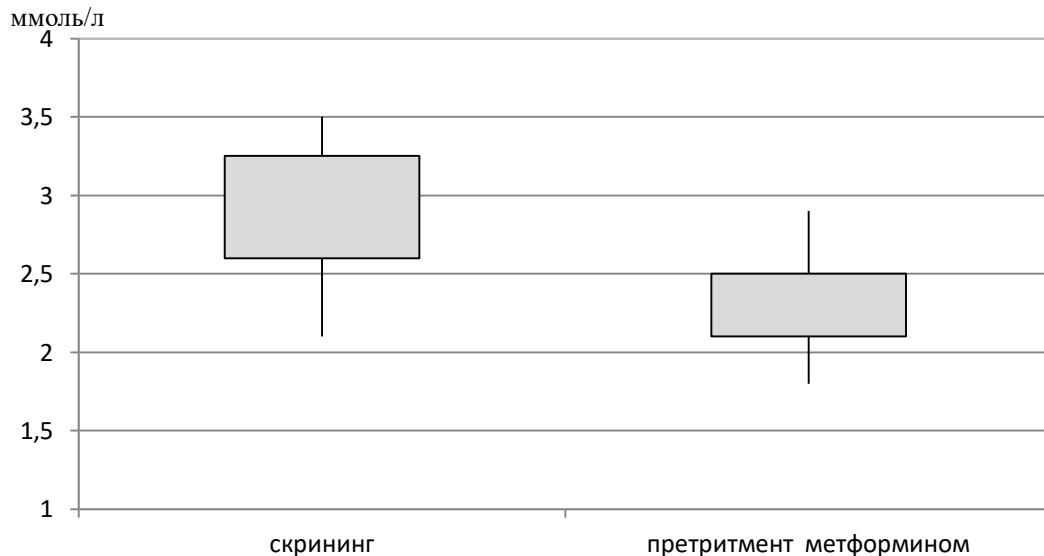
Таблица № 9

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 - $\Delta\%$. Значимость межгрупповых различий (p) оценена с помощью t-критерия Стьюдента.

Динамика ЛПНП у пациенток без стеатоза гепатоцитов на фоне предварительной терапии метформином



Вместе с тем, были получены данные о достоверном снижении уровня ЛПНП в обсуждаемой подгруппе больных (-28,5% , $p=0,04$) (Табл. №9, Рис 6). Таким образом, достоверное снижение ЛПНП у пациенток без стеатоза печени, возможно, связано с отсутствием задействованности этой фракции липидов в процессе вирусной репликации, тогда как при наличии стеатоза гепатоцитов, ЛПНП являются посредниками внутриклеточной транспортировки липо-вирусных частиц. Следовательно, в последнем случае, концентрация ЛПНП в системном кровотоке, как показали результаты нашего исследования, так и в клетках печени, будет в меньшей степени реагировать на фармакологические стимулы.

3.2.2. 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. №10).

Таблица №10

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% 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 более 5% 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. №10).

Кроме того, ни один из случаев развития описанных побочных эффектов не послужил поводом для отмены метформина. Все пациентки на этапе скрининга были предупреждены о вероятности развития нежелательных явлений. В процессе периода предварительной терапии метформином не было зарегистрировано случаев лекарственного поражения печени, развития лактоацидоза, лекарственной непереносимости, в том числе аллергических реакций с кожными и респираторными явлениями. Описанные выше нежелательные явления носили временный характер, а степень тяжести диспептических расстройств не явилась поводом для прекращения лечения метформином.

3.3. Оценка эффективности и безопасности применения метформина в процессе проведения противовирусной терапии пациенток с хроническим гепатитом С (генотип 3) в исследуемых подгруппах

Инициация приема препаратов противовирусной терапии у пациенток с СПКЯ по данным историй болезни не являлась поводом для прекращения лечения метформином. Это было обусловлено как необходимостью продолжения патогенетической терапии системной инсулинорезистентности при СПКЯ, так и теоретическими предпосылками к положительному влиянию метформина на чувствительность к инсулину *in situ*.

По истечении описанного ранее периода монотерапии метформином, пациентки 1 и 2 подгруппы получили комбинированную противовирусную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином на фоне продолжающегося лечения метформином. Оценка динамики лабораторных показателей основывалась на сравнении исходных значений до назначения метформина и показателей на момент окончания ПВТ.

3.3.1. 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. №11).

Математические различия при оценке исходных и окончательных значений были также обнаружены в показателях глюкозы сыворотки крови и изменений индекса НОМА-IR ($p=0,005$). Как обсуждалось ранее, эти изменения являлись закономерным отражением гипогликемического эффекта метформина, прием которого пациенты продолжили в процессе всего курса противовирусной терапии. Динамика остальных показателей была несущественной и происходила в диапазоне референсных значений.

Таблица № 11

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

Показатель	Исходно	После проведенной ПВТ	Δ%	p
АЛТ (Ед/л)	148,9±34,7	22,7±4,3	-84,75	0,001
АСТ (Ед/л)	96,1±15,7	20,4±3,7	-93,77	0,003
ЩФ (Ед/л)	97,4±27,8	86,3±26,1	-11,4	0,39
ГГТП (Ед/л)	49,4±9,3	22,1±3,9	-55,26	<0,001
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7±3,7	11,5±2,6	-31,13	0,26
Ферритин (мкг/л)	81,8±27,1	63,1±15,8	-30,92	0,052
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,0±1,4	4,8±0,6	-2,12	0,52
ЛПВП (ммоль/л)	1,31±0,24	1,51±0,2	7,85	0,53
ЛПНП (ммоль/л)	2,74±0,7	2,53±0,4	-7,66	0,63
ТГ (ммоль/л)	1,4±0,3	1,1±0,1	-16	0,73
Глюкоза (ммоль/л)	5,1±1,6	4,6±0,7	-23,7	0,005
С-пептид (нг/мл)	2,7±0,4	1,5±0,3	-44,4	0,32
Индекс НОМА-IR	2,5±0,45	1,9±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. №12).

Обращает на себя внимание отсутствие изменений уровня ЛПНП: выявленные статистически значимые изменения этого показателя в процессе предварительного лечения метформином, нивелировались на момент

окончания ПВТ. Таким образом, равнозначность лабораторных изменений как в 1-ой, так и во 2-ой подгруппе, вне зависимости от наличия и отсутствия стеатоза гепатоцитов, обусловлена большим влиянием проводимой противовирусной терапии, чем эффектами метформина (Табл. №11, Табл. №12).

Таблица № 12

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

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

3.3.2. 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 интерферон-альфа-2b и рибавирин, различия не

были статистически значимыми (Табл. №13). 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 №13

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
пРВО	92,8% (13)	95,2% (20)	0,774
ОКТ	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 .

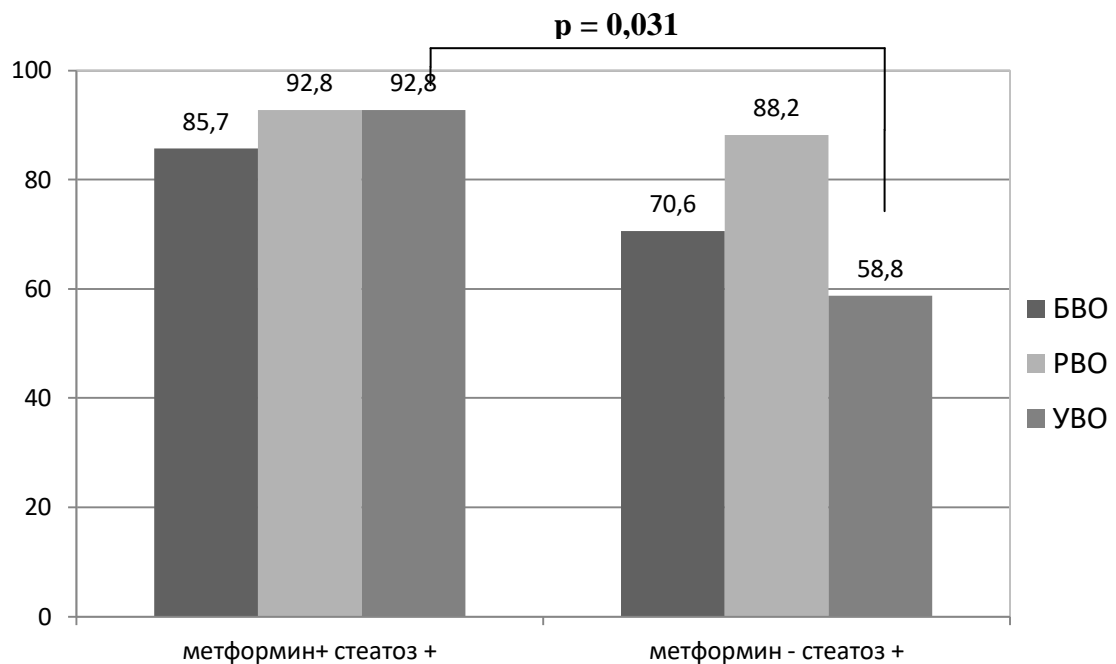
Ключевой результат настоящего исследования был выявлен на этапе оценки частоты как быстрого, так и устойчивого вирусологического ответа. Как известно, достижение БВО является прогностическим фактором эффективной противовирусной терапии, при этом существует небольшой процент больных, достигших БВО, у 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. №13, 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.7, Рис. 8).

Рисунок 7

Различия эффективности противовирусной терапии у пациентов со стеатозом гепатоцитов

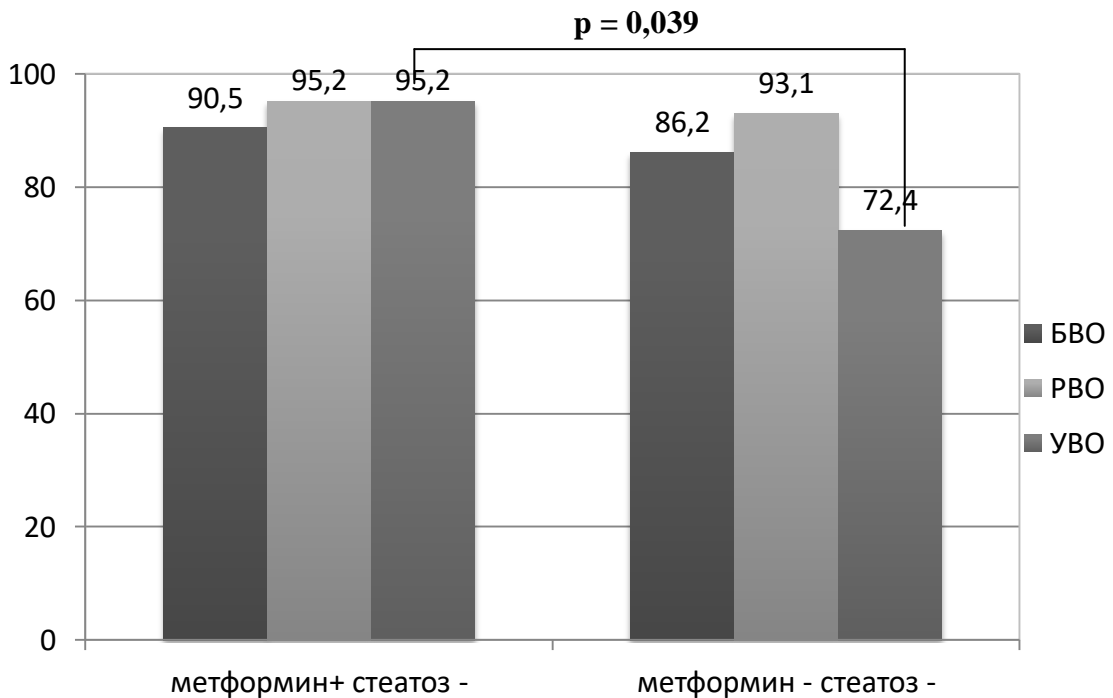


Так, пациентки со стеатозом гепатоцитов, не принимающие метформин (3-ая подгруппа), достигали БВО в 70,6% случаев, а УВО в 58,8% случаев. По сравнению с пациентками 1-ой подгруппы, доля зарегистрированного в последующем УВО в 3-ей подгруппе была статистически значимо меньшей ($p=0,029$) (Рис. 6). Аналогичные 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. 7). 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 8

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.

3.3.3. 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. №17, Табл. №18).

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. №14).

Развитие депрессивных расстройств на фоне ПВТ встречалось в 14,3%-19,0% случаев (Табл. №14, Табл. №15). 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.

**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. №14, Табл. №15). 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 [43].

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. №14).

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. №14, Табл. №15). 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. Несмотря на существенное снижение от исходного уровня гемоглобина в некоторых случаях, степень выраженности проявлений анемического синдрома не была клинически значимой. 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 № 15

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

Как известно, терапия препаратами интерферонового ряда сопряжена с определенной вероятностью формирования нейтропении и

тромбоцитопении. Случаи гематологической токсичности, проявляющиеся снижением АЧН, 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 рекомбинантный интерферон 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. №14, Табл. №15). 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. №14). Как и в случае с нейтропений, не было зафиксировано фактов редукции доз интерферона.

Таким образом, продолжение терапии метформином в процессе проведения противовирусной терапии не ухудшает общеизвестный профиль безопасности получаемого интерферона и рибавирина, что позволило провести полноценный 24-недельный курс терапии тем пациенткам, которые достигли авиремии по крайней мере через 12 недель ПВТ.

Клинический пример № 1

Пациентка Н., 28 лет, наблюдалась в МОНИИАГ с 2011 г. с диагнозом: Синдром поликистозных яичников. Первичное бесплодие. Гирсутный синдром. Акне.

Жалобы на момент поступления: нарушение менструального цикла, отсутствие беременностей в течение 3-х лет в браке.

Из анамнеза известно, что длительное время у обследуемой отмечалось нарушение менструального цикла, беременности не наступали, при обследовании в МОНИИАГ диагностирован синдром поликистозных яичников; там же впервые выявлены антитела к вирусу гепатита С. Ориентировочная дата инфицирования и предполагаемый путь неизвестны. На основании указаний из анамнеза, при обследовании в стационаре в 2005 году маркеров вирусных гепатитов обнаружено не было.

По данным физикального обследования рост 164 см, вес 71,2 кг, ИМТ 26,5 кг/м², окружность талии 78 см. На коже лица, спины, плеч – единичные элементы угревой сыпи. Отмечался гирсутизм: единичные темные волосы на коже верхней губы и подбородка, оволосение лобка по мужскому типу. Данные лабораторных исследований приведены в таблице 16.

Таблица № 16

***Лабораторные параметры, зарегистрированные в карте пациентки Н.
при поступлении в МОНИИАГ***

<i>Общеклинические показатели</i>	
Гемоглобин (г/л)	128
Эритроциты (x10 ¹² /л)	4,6
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	5,7
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	214
<i>Биохимические показатели</i>	
АЛТ (Ед/л)	116,9
АСТ (Ед/л)	84,3
ГГТП (ЕД/л)	53,1

ЩФ (ЕД/л)	108,3
Билирубин общ. (мкмоль/л)	15,6
Ферритин (нг/мл)	57,2
Показатели липидного обмена	
Холестерин общий (ммоль/л)	4,3
Триглицериды (ммоль/л)	1,35
ЛПНП (ммоль/л)	3,12
ЛПВП (ммоль/л)	1,38
Показатели углеводного обмена	
Глюкоза сыворотки крови (ммоль/л)	5,12
С-пептид (нг/мл)	3,1
Индекс НОМА-IR	2,8

Пациентке выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости – выявлены признаки диффузных изменений паренхимы печени; образований в области органов брюшной полости, почек и надпочечников, патологии вен брюшной полости и асцит не выявлены.

Для дальнейшего обследования по поводу выявленных антител к ВГС, пациентка была направлена в гепатологическое отделение МОНИКИ им М.Ф. Владимирского. В ходе обследования выявлена репликация HCV RNA в количестве $5,8 \times 10^5$ МЕ/мл, определен 3а генотип ВГС.

Для уточнения стадии фиброза печени пациентке была выполнена гепатобиопсия. ИГА составил 8 баллов по Knodell, ИФ – 1 балл по шкале Ishak. Кроме того был выявлен мелко- и среднекапельный стеатоз.

В ходе дополнительного обследования пациентка отрицала факт систематического употребления алкоголя в токсических дозах, проведенный тест AUDIT не выявил алкогольной зависимости. У пациентки не отмечалось абдоминального ожирения. Пациентка никогда не принимала амиодарон, тетрациклин, стероидные гормоны.

Ранее, на этапе обследования у гинеколога в МОНИИАГ, пациентке был рекомендован прием метформина в дозе 1500 мг/сут для стимуляции овариальной функции без назначения на тот момент стимуляторов овуляции и применения инструментальных методов коррекции выявленной эндокринопатии. После проведенного обследования в гепатологическом

отделении МОНИКИ пациентке была назначена противовирусная терапия (ПВТ) интерфероном альфа-2b в дозе по 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в сочетании с рибавирином в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 24 недель. Время приема метформина до начала ПВТ составило 14 недель. На момент проведения курса ПВТ терапию метформином решено было продолжить в связи с необходимостью коррекции функции яичников на фоне СПКЯ.

В ходе ПВТ выраженных нежелательных явлений не отмечалось: в первые недели пациентка отмечала появление гриппоподобного синдрома, а так же слабости, утомляемости. С 3-ей недели отметила раздражительность.

Динамика лабораторных параметров в ходе претритмента метформином и в ходе ПВТ отражена в таблице 17.

Таблица № 17

Динамика лабораторных показателей пациентки Н. на фоне предварительного лечения метформином и в ходе ПВТ.

Показатель	Исходно	После лечения метформином (начало ПВТ)	28 сутки ПВТ	12 неделя ПВТ	24 неделя ПВТ
Гемоглобин (г/л)	128	132,8	118	102	124
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,6	5,12	4,12	3,42	4,28
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	5,7	4,98	3,73	3,64	4,28
Нейтрофилы (абс.)	4380	4270	2750	2130	2980
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	214	190	210	156	172
АЛТ (Ед/л)	116,9	98,3	24,1	17,2	22,7
АСТ (Ед/л)	84,3	69,2	28,9	18,6	16,2
ЩФ (Ед/л)	108,3	127,2	98,3	104,6	136,2
ГГТП (Ед/л)	53,1	38,7	26,2	28,5	18,5
Билирубин общ. (мкмоль/л)	15,6	12,4	10,4	8,9	11,9
Ферритин (мкг/л)	57,2	86,2	49,3	78,1	32,6

Холестерин общ. (ммоль/л)	4,3	3,98	4,8	5,12	3,74
ЛПВП (ммоль/л)	1,35	1,28	1,45	1,38	1,56
ЛПНП (ммоль/л)	3,12	3,37	3,48	3,21	2,98
ТГ (ммоль/л)	1,38	1,49	1,64	1,24	0,96
Глюкоза (ммоль/л)	5,12	4,03	5,32	4,32	4,18
С-пептид (нг/мл)	3,1	3,24	3,38	3,12	2,74
Индекс НОМА-IR	2,8	1,7	2,31	1,63	1,28

В процессе проведения ПВТ был зарегистрирован быстрый вирусологический ответ, а через 24 недели после ее окончания в амбулаторной карте пациентки были найдены указания о достижении УВО. Для дальнейшего наблюдения пациентка была направлена в МОНИИАГ.

Клинический пример № 2

Пациентка С., 32 лет, с 2012 г. наблюдалась в МОНИИАГ с диагнозом: Синдром поликистозных яичников. Аменорея. Себорея. Акне.

Жалобы: отсутствие менструаций, появление акне.

Из анамнеза известно, что с 16-тилетнего возраста отметила изменение кожи лица: появление вульгарных угрей, повышенную жирность кожи лица, плеч и спины. По поводу данного нарушения неоднократно обращалась к районному дерматологу, проводилась местная терапия антибактериальными препаратами с некоторым положительным эффектом. Начиная с 20-летнего возраста описывает дисменорею с удлинением менструального цикла до 55-60 дней. Регулярную половую жизнь начала с 18-тилетнего возраста, вступила в брак, через 8 месяцев регулярной половой жизни наступила беременность, закончившаяся внутриутробной гибелью плода.

В ходе обследования в 2012 г. впервые выявлены антитела к HCV. В качестве вероятного источника инфицирования пациентка называет

единичное внутривенное применение опиатов. Предполагаемая дата инфицирования со слов пациентки – 2002-2003 гг.

При осмотре, рост 168 см, вес 63,7 кг, ИМТ 22,5 кг/м², окружность талии 69 см. На коже лица, спины, плеч – единичные элементы угревой сыпи. Кожа лица – с «жирным» блеском. Оволосение лобка по женскому типу, скудность волос в подмышечных впадинах.

Данные лабораторных исследований изложены в таблице 18.

Таблица № 18

***Лабораторные параметры, зарегистрированные в карте пациентки Н.
при поступлении в МОНИИАГ***

<i>Общеклинические показатели</i>	
Гемоглобин (г/л)	148
Эритроциты (x10 ¹² /л)	5,2
Лейкоциты (x10 ⁹ /л)	6,7
Тромбоциты (x10 ⁹ /л)	289
<i>Биохимические показатели</i>	
АЛТ (Ед/л)	137,2
АСТ (Ед/л)	114,8
ГГТП (ЕД/л)	38,4
ЩФ (ЕД/л)	126,1
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,2
Ферритин (нг/мл)	84,2
<i>Показатели липидного обмена</i>	
Холестерин общий (ммоль/л)	5,23
Триглицериды (ммоль/л)	1,78
ЛПНП (ммоль/л)	3,56
ЛПВП (ммоль/л)	1,42
<i>Показатели углеводного обмена</i>	
Глюкоза сыворотки крови (ммоль/л)	5,6
С-пептид (нг/мл)	3,3
Индекс НОМА-IR	3,1

В ходе выполнения ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлены признаки диффузных изменений паренхимы печени и поджелудочной железы; образований в области органов брюшной полости, почек и надпочечников, патологии вен брюшной полости и асцит не выявлены.

По результатам ПЦР выявлена HCV RNA, определен 3a/b генотип вируса в количестве $1,2 \times 10^6$ МЕ/мл.

Для уточнения стадии фиброза печени пациентке С. выполнена гепатобиопсия. ИГА составил 7 баллов по Knodell, ИФ – 2 балла по шкале Ishak. Так же был выявлен мелко- и среднекапельный стеатоз.

В ходе дополнительного обследования пациентка отрицала факт систематического употребления алкоголя в токсических дозах, проведенный тест AUDIT не выявил алкогольной зависимости. У пациентки не отмечалось абдоминального ожирения. Пациентка никогда не принимала амиодарон, тетрациклин, стероидные гормоны.

В медицинской документации отсутствовали данные о назначении пациентке С. метформина для стимуляции овариальной функции яичников.

После проведенного обследования в гепатологическом отделении МОНИКИ пациентке была назначена противовирусная терапия (ПВТ) интерфероном альфа-2b в дозе по 3 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно в сочетании с рибавирином в дозе 1000 мг в сутки на протяжении 24 недель.

В ходе ПВТ отмечались умеренно-выраженные нежелательные явления: в первые недели пациентка отмечала появление гриппоподобного синдрома, слабость, утомляемость, а также тошноту и снижение аппетита без выраженного снижения веса. С 4-ей недели отметила раздражительность, тревожность, нарушение ночного сна. При исследовании кожных покровов отмечалась сухость кожи, пациентка С. отмечала эпизодический кожный зуд, особенно в период 20-24 недель ПВТ.

Динамика лабораторных параметров в ходе ПВТ отражена в таблице 19.

Динамика лабораторных показателей пациентки С. в ходе ПВТ.

Показатель	Исходно	28 сутки ПВТ	12 неделя ПВТ	24 неделя ПВТ
Гемоглобин (г/л)	148	112	106	118
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,2	3,98	3,52	4,38
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	6,7	4,62	3,12	4,28
Нейтрофилы (абс.)	4750	3620	1860	2980
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	289	179	138	156
АЛТ (Ед/л)	137,2	56,2	31,9	28,3
АСТ (Ед/л)	114,8	44,7	28,4	26,1
ЩФ (Ед/л)	126,1	98,6	104,6	121,5
ГГТП (Ед/л)	38,4	26,7	16,9	19,3
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,2	26,3	21,7	18,3
Ферритин (мкг/л)	84,2	100,3	64,7	73,9
Холестерин общ. (ммоль/л)	5,23	4,63	4,94	5,12
ЛПВП (ммоль/л)	1,78	1,27	1,44	1,36
ЛПНП (ммоль/л)	3,56	3,97	3,61	3,74
ТГ (ммоль/л)	1,42	1,48	1,16	1,53
Глюкоза (ммоль/л)	5,6	4,86	4,11	5,23
С-пептид (нг/мл)	3,3	3,46	3,86	3,74
Индекс НОМА-IR	3,1	2,78	2,98	3,0

При анализе вiremии на 28 сутки: быстрый вирусологический ответ (БВО) не был достигнут, однако после 12 и 24 недель ПВТ отмечалась авиремия, т.е., был достигнут полный ранний вирусологический ответ (пРВО). Через 12 недель после окончания ПВТ HCV RNA в крови вновь была выявлена, устойчивый вирусологический ответ (УВО) не был достигнут. Для дальнейшего наблюдения пациентка была направлена в МОНИИАГ.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический гепатит С до сих пор занимает лидирующее место по распространенности среди всех вирусных гепатитов. Изучение естественного течения инфекционного процесса вызванного вирусом гепатита С, показало, что время, проходящее от начала инфекции до развития цирроза печени составляет в среднем около 20 лет, а до развития ГЦК - около 30 лет [155]. Риск развития ЦП в исходе ХГС достигает 20-50% [91, 118], причем частота формирования ГЦК среди таких пациентов самая высокая и составляет 1-3% в год [129]. Эти данные, а также отсутствие эффективной иммунопрофилактики предполагают продолжение роста заболеваемости и смертности от циррозов печени, вызванных этим вирусом в следующие два десятилетия [80]. Все это обуславливает бесспорную социальную значимость ХГС. Неутешительным является и тот факт, что известные на сегодняшний день механизмы воздействия вируса на организм человека составляют лишь малую часть сложных процессов, в результате которых клетки макроорганизма способны приобретать новые свойства. Последствия этого взаимодействия способствуют ускорению темпов прогрессирования болезни и вызывают трудности в достижении полной элиминации вируса.

Кроме того, в РФ с середины девяностых годов прошлого столетия отмечено перераспределение отношения наиболее часто встречающихся генотипов ВГС в сторону уменьшения доли 1b генотипа и увеличения 3a генотипа ХГС [8]. Данный факт может быть объясним увеличением распространенности инъекционной наркомании, а также меньшей значимостью инфицирования во время медицинских манипуляций. Таким образом, практически одна треть верифицируемого ХГС в настоящее время принадлежит генотипу 3 [7]. Учитывая, однако, суммарное преобладание генотипа 1 ВГС во всех странах мира, его сохраняющуюся резистентность к стандартной противовирусной терапии, мишенью препаратов прямого противовирусного действия является именно этот генотип. К сожалению, приходится констатировать малую их эффективность в отношении ХГС 3

генотипа. Так, проведенный анализ различных вариантов лечения пациентов ХГС-3 показал, что вероятность достижения УВО составляет 60-62% пациентов, особенно пациентов с циррозом печени или с неудачным ранее проведенным лечением с применением интерферонов и рибавирина [40]. В исследовании ELECTRON-2, в котором оценивалась эффективность сочетания софосбувира 400 мг ежедневно с ледипасвиром 90 мг ежедневно в течение 12 недель у пациентов без опыта лечения в прошлом, УВО достигли лишь 64% исследуемых [59]. В другом сходном исследовании (FUSION) оценивалась эффективность сочетания рибавирина и софосбувира. Результаты исследования данной комбинации так же не показали высокой эффективности: УВО достигли лишь от 37% до 63% исследуемых, получавших данные препараты 12 и 16 недель соответственно [79]. Таким образом, многие авторы указывают, что наиболее эффективные безинтерфероновые схемы препаратов для терапии ХГС-3 еще находятся к стадии разработки и в настоящее время предпочтение следует отдать комбинации пегилированного интерферона, софосбувира и рибавирина [40]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени [53], наиболее перспективной комбинацией препаратов является сочетание ингибиторов NS5B (софосбувир) и NS5A (даклатасвир), однако высокая стоимость указанной схемы не позволяет проводить терапию всем нуждающимся категориям пациентов.

В настоящее время на территории РФ отсутствуют зарегистрированные схемы безинтерфероновой терапии для пациентов с ХГС-3 и, таким образом, стандартом терапии хронического гепатита С генотипа 3 в РФ все же остается комбинация пегилированного интерферона-альфа и рибавирина в течение 24 недель [88]. Этот режим терапии обеспечивает частоту УВО у 54%-79% больных, инфицированных генотипом 3 [23]. Столь низкая эффективность лечения по данным некоторых исследований [87], может быть обусловлена рядом особенностей, сопровождающих течение ВГС-инфекции 3 генотипа. Существенную роль в прогрессировании заболевания и

прогнозировании ответа на ПВТ играют как вирус-опосредованные факторы, так и сопутствующие состояния, основой которых, как полагают, может служить нарушение чувствительности к инсулину. Формирование инсулинорезистентности и стеатоза гепатоцитов, вероятно, может обуславливать возникающие трудности, на пути к излечению ХГС [117]. Однако, консенсуса для формулирования рекомендаций, касающихся диагностики и, тем более, терапии подобных состояний, не существует.

Инсулинорезистентность является чрезвычайно распространенным явлением и часто ассоциируется с такими сопутствующими заболеваниями, как сердечно-сосудистые болезни, ожирение, бесплодие, в частности в рамках СПКЯ, и нейродегенеративные процессы. Далеко не новым является и то, что сосуществование инсулинорезистентности и хронического гепатита С встречается практически в 70% случаев [9, 31, 76, 132].

Немалое число экспериментальных работ свидетельствует о менее благоприятном течении ХГС 3 генотипа - с большими темпами прогрессирования фиброза печени - при наличии стеатоза гепатоцитов, что может быть ассоциировано с формированием ИР. Однако, до сих пор неизвестно, что же является первопричиной, а что следствием этих нарушений?

К сожалению, инсулиновая резистентность ухудшает результаты лечения гепатита С [37, 52]. Тем не менее, при успешном лечении резистентности к инсулину вероятность успеха противовирусной терапии повышается [22]. Кроме того, излечение гепатита С у больных сахарным диабетом или с ИР способствует нормализации обмена глюкозы. Таким образом, применение препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, их действенность в улучшении результатов противовирусной терапии весьма обоснована.

Проводя анализ исходных клинико-лабораторных и морфологических характеристик пациенток с ХГС-3 и СПКЯ, нами не было обнаружено каких-либо специфических признаков, свидетельствующих в пользу наличия у них

стеатоза гепатоцитов, а также отличающих их от гепатитов другой этиологии. Однако, оценка лабораторных и морфологических параметров позволила констатировать особенности также описанные в работах других авторов [9]. У пациенток с наличием стеатоза гепатоцитов оказалась более высокой как биохимическая, так и гистологическая активность воспаления. Так, средний исходный уровень АЛТ у пациенток в подгруппах со стеатозом гепатоцитов оказался 148,9 Ед/л и 168,9 Ед/л по сравнению с исходными показателями лиц без стеатоза – 101,2 Ед/л и 129,1 Ед/л ($p=0,0041$). Подобная картина наблюдалась нами при оценке средних значений ИГА: 8,3 балла и 8,2 балла по Knodell у пациенток со стеатозом печени и 6,5 баллов и 5,7 баллов у пациенток без стеатоза соответственно ($p=0,004$). Мы предполагаем, что более выраженная биохимическая и гистологическая активность, выявленная у женщин со стеатозом гепатоцитов является следствием более интенсивных изменений клеточного метаболизма в гепатоцитах.

Полученные исходные показатели уровня вирусной нагрузки у пациенток с наличием и отсутствием стеатоза гепатоцитов не показали статистически значимой разницы, однако нами отмечена тенденция к более высоким показателям репликации ВГС при наличии стеатоза печени – 6,14 lg коп/мл и 6,73 lg коп/мл по сравнению с 5,28 lg коп/мл и 5,49 lg коп/мл ($p=0,071$). Уделить внимание подобной тенденции заставили работы других авторов, обнаруживших абсолютную взаимосвязь наличия стеатоза гепатоцитов и высокого уровня РНК ВГС [9, 133, 162]. Подобная особенность может быть объяснима созданием более благоприятных условий для репликации ВГС в условиях жировой дистрофии печени: предполагается интенсивный воспалительный ответ в условиях изменения внутрипеченочного синтеза, окисления и транспорта липидов [112].

Обсуждаемая тесная связь между наличием системной инсулинорезистентности на фоне СПКЯ послужила поводом для выбора метформина в качестве этиотропного лечения данного состояния. Одновременно с этим была предпринята попытка коррекции предполагаемой

локальной инсулинорезистентности в гепатоцитах при ХГС-3, по-видимому, связанная с формированием стеатоза печени с последующим курсом противовирусной терапии у такой категории больных. Оценка среднего показателя индекса НОМА-IR позволила констатировать превышение значений этого показателя у большинства таких женщин, но не показала ожидаемых различий в подгруппах с наличием и отсутствием стеатоза гепатоцитов. Недостаточная чувствительность используемого теста, особенно в условиях наличия эндокринопатии, ассоциированной с наличием СПКЯ, не дала возможности судить о наличии инсулинорезистентности *in situ* [99]. Кроме того, мы можем предположить, что при исключении признаков системной ИР (в отсутствие проявлений СПКЯ) при наличии изолированной патологии печени на начальной стадии заболевания с развитием ее минимального фиброза проявления локальной ИР могут быть не столь очевидными, а ее диагностическое отражение с использованием общепризнанных лабораторных тестов может вызывать существенные трудности.

Результаты большого количества проведенных исследований показывают достаточно частое выявление косвенных признаков ИР при ХГС. Кроме того, у таких больных существенно чаще развивается СД 2 типа [28, 63, 98, 110]. Ряд авторов рассматривает ИР, как одну из особенностей клинической картины ХГС [19, 20]. Подтверждением тесной связи между ХГС и ИР являются и описанные случаи нормализации НОМА-IR после достижения УВО [81]. К сожалению, на сегодняшний день не существует единого понимания всей совокупности и последовательности процессов, сопровождающих развитие ИР. Кроме того, наличие обсуждаемой коморбидности у женщин репродуктивного возраста может существенно ухудшить прогноз течения патологии печени вследствие воздействия нескольких механизмов, инициирующих нарушение инсулиновой чувствительности. Становится очевидным лишь то, что предполагаемые механизмы выявленных изменений в печеночной ткани при ХГС-3, а также

эндокринных нарушений с полисистемными поражениями при СПКЯ сводятся к необходимости осуществления попытки медикаментозной коррекции ИР инсулиновым сенситайзером - метформином, доказавшим свое действие при различных состояниях в многочисленных клинических исследованиях [1, 125].

Для реализации поставленной цели, нами были отобраны данные пациенток, наблюдающиеся по поводу СПКЯ без ожирения, у которых в процессе детального обследования был выявлен ХГС-3. При тесном междисциплинарном взаимодействии у таких пациенток в последующем, в условиях специализированного отделения, было проведено морфологическое исследование гепатобиоптата для верификации стадии заболевания печени, интенсивности гистологического воспаления и выявления стеатоза гепатоцитов. По результатам пункционной биопсии печени доля выявленной жировой дистрофии гепатоцитов составила 38,3%. Подобная распространенность стеатоза печени среди женщин с СПКЯ и ХГС-3 в нашем исследовании была абсолютно сопоставима с данными о частоте этого морфологического феномена в общей популяции лиц с ХГС-3 и отсутствием метаболических нарушений [9], что может указывать на отсутствие дополнительного вклада системной ИР при обсуждаемой эндокринопатии у таких пациенток на увеличение случаев формирования патологического депонирования липидов в гепатоцитах. На основании назначенной патогенетической терапии метформином по поводу СПКЯ, а также наличия или отсутствия стеатоза печени все женщины были разделены на подгруппы. Объединяющим фактором послужил назначенный далее курс противовирусной терапии на фоне продолжающегося приема метформина у части пациенток, результаты которого позволили определить значимость коррекции ИР на исход ПВТ.

Изучение основных характеристик пациенток позволило сделать выводы о сопоставимости изучаемых подгрупп женщин по основным показателям: возраст, индекс массы тела, длительность предшествующей

ПВТ и терапии метформином. Кроме того, отсутствие существенного разброса по показателю стадии фиброза печени среди всех пациенток было обусловлено их молодым возрастом. Вместе с тем, данные всех женщин включенных в анализ были полностью сопоставимы и по выбору схемы противовирусной терапии: рекомбинантного интерферона альфа-2b и рибавирина. Назначение подобной схемы терапии в рутинной практике было обусловлено наличием начальной стадии заболевания, необходимостью обеспечения противовирусными препаратами всех пациентов с выявленным ХГС генотипа 3 и фармакоэкономической целесообразностью терапии стандартным интерфероном. Предпринятая в данном исследовании попытка коррекции ИР метформином у изучаемой когорты пациенток в сочетании с проводимой противовирусной терапией предполагала увеличение эффективности лечения с соответствием, как минимум, результатам лечения при использовании пегилированных интерферонов.

Действие метформина на молекулярном уровне преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени, а также подавлением тирозинкиназы и mTORC1-сигнала. Последний представляет собой внутриклеточный мультимолекулярный сигнальный комплекс, регулирующий клеточный рост и выживание. В печени метформин усиливает инсулиноопосредованную супрессию продукции глюкозы, преимущественно посредством подавления глюконеогенеза. В скелетных мышцах он способствует фосфорилированию инсулинового рецептора и транслокации переносчика GLUT-4, в результате чего повышается захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин стимулирует реэстерификацию жирных кислот и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих свободных жирных кислот уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты. Метформин обладает также центральным аноректическим действием [42, 62]

Последовательность получаемой монотерапии метформином по поводу СПКЯ для коррекции предполагаемых нарушений инсулиновой

чувствительности с последующим назначением ПВТ по поводу ХГС-3 дала возможность наблюдать динамику изменения лабораторных показателей, мониторируемых в обычной клинической практике у пациентов с ХГС. По итогам проведенного предварительного лечения метформином в среднем в течение 15,5-16,0 недель нами не отмечено существенного изменения уровня цитолиза. Вероятно, отсутствие изменений системного воспаления в данном случае связано в большей степени с сохраняющейся репликацией ВГС. Ожидаемым и закономерным явилось снижение уровня глюкозы сыворотки крови и индекса НОМА-IR на фоне приема метформина. Неожиданной находкой явилось статистически значимое уменьшение уровня ЛПНП у пациенток без стеатоза гепатоцитов (с 2,91 ммоль/л до 2,3 ммоль/л ($p=0,04$)), что связано с косвенным гиполипидемическим свойством метформина. Кроме того, отсутствие задействованности этой фракции холестерина в синтезе липовирусных частиц у пациентов без стеатоза печени, по всей видимости, делает ЛПНП более подверженными фармакологическому воздействию, несмотря на столь короткий срок лечения. Результаты проведенных экспериментальных работ подтвердили, что перенос ВГС в клетку осуществляется посредством связывания с рецептором ЛПНП. В гепатоците происходит важнейший этап объединения вирионов с липопротеинами и затем секреция липовирусных частиц во внеклеточное пространство. [39, 48, 153].

Важнейшим клиническим результатом нашего исследования явились выявленные статистически значимые различия между группами пациенток по частоте достижения всех типов вирусологического ответа: быстрого, раннего и, что наиболее актуально, устойчивого вирусологического ответа. Известно, что определить возможный исход лечения в процессе его проведения представляется возможным на основании кинетики снижения РНК ВГС. Существенная роль в этом принадлежит как БВО – наиболее значимому показателю в оценке шансов на УВО [57, 131], так и в меньшей степени РВО. У пациенток, получавших метформин, оба вида ответа с

большой частотой наблюдались во всех подгруппах, коррелируя с частотой достижения УВО. Весьма интересно, что частота УВО в группе пациенток, получавших метформин, была выше частоты БВО и оказалась полностью сопоставима с РВО, в то время как в группе больных, не получавших метформин, частота БВО превышала частоту УВО. Стойко сохраняющаяся авиремия после констатации РВО при сопутствующем приеме метформина позволила сохранить достигнутый эффект вне зависимости от наличия и отсутствия стеатоза гепатоцитов. Таким образом, предполагаемая нами коррекция ИР позволила свести к нулю вероятность рецидива инфекции после окончания противовирусной терапии. Можно предположить, что при ХГС-3 метформин оказывает действие, отличное от такого при метаболическом стеатозе. Его тонкие молекулярные механизмы еще предстоит расшифровать. По-видимому, целесообразно принимать во внимание такие недавно открытые свойства метформина, как влияние, в том числе, на инсулинорезистентность *in situ*, внутриклеточный интерфероновый сигнальный каскад и метаболическую иммуносупрессию [27, 42, 62]. Столь значимое влияние метформина на прирост всех типов вирусологического ответа позволяет доказать наличие инсулиновой резистентности как фактора, негативно влияющего на вероятность излечения при ХГС-3, несмотря на наличие морфологических изменений в виде стеатоза гепатоцитов.

Сопоставляя данные нашего исследования с результатами аналогичных работ, получивших в итоге не столь радужные результаты, можно выделить некоторые отличия [128, 136]. Во-первых, изучаемые группы подавляющего большинства проводимых клинических исследований состояли из пациентов с ХГС 1 генотипа. Принимая во внимание существенные различия в исходных механизмах формирования ИР у пациентов с 1 и 3 генотипами ХГС, можно предполагать и существенные отличия результатов эффективности подобной терапии. Во-вторых, начало терапии инсулиновым синсетайзером в подобных проектах совпадало с началом противовирусной терапии, что, по нашему мнению, не позволяло

столь значимо повлиять на улучшение вирусной кинетики до использования этиотропных препаратов. Ведь, как предполагалось при планировании дизайна нашего исследования, нормализация инсулиновой чувствительности к моменту начала ПВТ может способствовать лучшей эффективности терапии в целом.

Кроме того, весьма удовлетворительный профиль безопасности как предварительной, так и сопутствующей терапии метформином позволил провести полноценный курс этиотропной терапии всем пациенткам. Монотерапия метформином у части женщин сопровождалась диспепсическими явлениями легкой и средней степени тяжести. Возникновение указанных явлений связывают со снижением всасывания глюкозы из кишечника, что сопровождается ее накоплением в просвете кишки и брожением с образованием углекислого газа. Так называемая осмотическая диарея и ее проявления в виде тошноты и вздутия живота являлись кратковременными симптомами и минимизировались или исчезали вовсе после 6-8 недель терапии. Частота нежелательных явлений в процессе проведения противовирусной терапии была одинаковой в группах, получавших и не получавших метформин, и определялась известными побочными эффектами интерферона- α и рибавирина. Таким образом, продолжение терапии метформином в процессе проведения противовирусной терапии не ухудшает общеизвестный профиль безопасности получаемого интерферона и рибавирина, что позволило провести полноценный 24-недельный курс терапии тем пациенткам, которые достигли авиремии по крайней мере через 12 недель ПВТ.

Стратегия вводной фазы и совместного с противовирусной терапией применения метформина у пациентов с ХГС-3, предполагает весьма положительные перспективы ее использования в рутинной клинической практике по нескольким причинам: коррекция метформином исходной ИР вне зависимости от коморбидных состояний потенциально увеличивает эффективность лечения таких больных на ранних стадиях заболевания.

Кроме того, добавление к схеме комбинированной противовирусной терапии метформина без существенного удорожания общей стоимости лечения значительно повышает вероятность достижения УВО, что позволяет с немалым успехом использовать рекомбинантный интерферон альфа-2b в качестве интерфероновой составляющей ПВТ. Таким образом, доступная и высокоэффективная схема поэтапной терапии больных с ХГС-3 может являться безопасной альтернативой более дорогостоящим комбинациям и позволит обеспечить противовирусной терапией всех нуждающихся пациентов на ранних стадиях заболевания печени в масштабах бюджетного финансирования и государственной медицинской помощи населению.

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 ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева Е.А., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Отдаленные результаты коррекции метаболического риска при синдроме поликистозных яичников после лечения метформином// Вестник репродуктивного здоровья. – 2011 - № 6. С. 35 – 41.
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О. Эффективность и безопасность комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами хронического гепатита С // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 28–32.
3. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV // Альманах клинической медицины. – 2016.- № 6 – С. 689-697
4. Быстрова, Т.Н. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Нижегородской области / Т.Н. Быстрова и др.// Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 32–34.
5. Вирусные гепатиты в РФ 2010. Справочник. Под ред. Г. Г. Онищенко, А. Б. Жебруна. СПб. НИИЭМ им. Пастера. 2010.
6. Исаева, О.В. Структура генотипов вируса гепатита С-результаты пятилетнего наблюдения в г. Москва / О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, П.Н. Дмитриев // Инфекция и иммунитет: материалы X съезда ВНПОЭМП. – М., 2012. – С. 444
7. Корабельникова М.И., Кудрявцева Е.Н., Богомолов П.О., Куприянова Н.В., Мантров А.И., Кузин С.Н. Генетическое разнообразие вируса гепатита С на территории Московской области, Материалы двенадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня», Приложение №29, Москва, стр. 37
8. Кузин С.Н., Крель П.Е.,Игнатова Т.М., Лопаткина Т.Н., Самохвалов Е.И. и др. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с

- хроническим гепатитом С // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2011. - N 3. - С. 33-38
9. Кузьмина О.С. Клинико-лабораторные и морфологические особенности хронического гепатита С (генотип 3): автореферат дис.на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.01.04, 14.01.28 , Москва, 2013
 10. Мукомолов, С.Л. Определение вирусной нагрузки и генотипов вируса ГВ/ГС: значение для прогноза лечения и исходов заболевания
 11. Пименов Н. Н., Чуланов В. П. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; № 3: 4-10.
 12. Цыкина М.Н., Севостьянова М.Н. Спектр генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Тамбовской области. Мир вирусных гепатитов, 2007, №3, с. 2-7. ,
 13. Шахгильдян, И.В. Характеристика современных эпидемиологических закономерностей парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян [и др.] – М., 2007. – 346 с
 14. Шахгильдян, И.В. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в России и пути совершенствования профилактики этой инфекции / И.В. Шахгильдян [и др.] // Инфекционные болезни и антимикробные средства : тезисы докладов IX научно-практической конференции. – М., 2011. – С. 11–13.
 15. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.-383с
 16. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О., Кареткина Г. Н., Максимов С. Л., Маев И. В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М., ГЭОТАР-Медиа. 2012.

17. Abbas A, Medvedev S, Shores N, Bazzano L, Dehal A, Hutchings J, Balart L. Epidemiology of Metastatic Hepatocellular Carcinoma, A Nationwide Perspective. *Dig Dis Sci*. 2014 Jun 6.
18. Abenavoli L, Almasio PL. Chronic hepatitis C infection and insulin resistance: two best friends. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9:555–558
19. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, Milic N, Kobylak N, Rouabhia S, Persico M. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7;20(41):15233-15240.
20. Abenavoli L, Rouabhia S. Type 2 diabetes mellitus in chronic hepatitis C virus infection: risk factor or consequence? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:295–297
21. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperi E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1681-7.,
22. Adinolfi LE, Restivo L, Marrone A. The predictive value of steatosis in hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:205–213.
23. Andriulli A, Mangia A, Iacobellis A, Ippolito A, Leandro G, Zeuzem S. Meta- analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:397-404
24. Ahmed QL, Manzoor S, Tariq M, Khalid M, Ashraf W, Parvaiz F, Imran M. Hepatitis C virus infection in vitro triggers endoplasmic reticulum stress and downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 through upregulation of cytokine signaling suppressor 3. *Acta Virol*. 2014 Sep;58(3):238-44
25. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062

26. Alberstein M, Zornitzki T, Zick Y, Knobler H. Hepatitis C core protein impairs insulin downstream signalling and regulatory role of IGFBP-1 expression. *J Viral Hepat.* 2012 Jan;19(1):65-71.
27. Anisimov V.N. Metformin for aging and cancer prevention // *Aging.* – 2010. –Vol. 2. – P. 760–774.
28. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Di Domenicantonio A, Ruffilli I, Corrado A, Fabiani S, Marchi S, Ferri C, Ferrannini E, Fallahi P. Hepatitis C virus infection and type 1 and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014 Oct 15;5(5):586-600.,
29. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I, Lapalus M, De Muynck S, Vidaud M, Saadoun D, Soumelis V, Marcellin P. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int.* 2010;30:1259–1269.
30. Azziz R, Carmina E, Dewailly D at al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009 Feb;91(2):456-88.
31. Bernsmeier C, Heim MH. Insulin resistance in chronic hepatitis C: mechanisms and clinical relevance. *Swiss Med Wkly.* 2009 Nov 28;139(47-48):678-84.
32. Björnsson E., Angulo P. Hepatitis C and steatosis // *Arch. Med. Res.* – 2007. – Vol. 38, suppl. 6. – P. 621–627.
33. Blaising J, Pécheur EI. Lipids: a key for hepatitis C virus entry and a potential target for antiviral strategies. *Biochimie.* 2013 Jan;95(1):96-102
34. Bochud PY, Cai T, Overbeck K, Bochud M, Dufour JF, Müllhaupt B, Borovicka J, Heim M, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Francioli P, Negro F. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2009 Oct;51(4):655-666
35. Bortoletto G, Scribano L, Realdon S, Marcolongo M, Mirandola S, Franceschini L, Bonisegna S, Noventa F, Plebani M, Martines D, et al. Hyperinsulinaemia reduces the 24-h virological response to PEG-

- interferon therapy in patients with chronic hepatitis C and insulin resistance. *J Viral Hepat.* 2010; 17 :475–480
36. Bose SK, Ray R. Hepatitis C virus infection and insulin resistance. *World J Diabetes.* 2014 Feb 15;5(1):52-8.
 37. Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE, Maher JJ, Khalili M. Impact of insulin resistance on HCV treatment response and impact of HCV treatment on insulin sensitivity using direct measurements of insulin action. *Diabetes Care.* 2012 May;35(5):1090-4.
 38. Brown AJ, Tendler DA, McMurray RG, Setji TL. Polycystic ovary syndrome and severe nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effect of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract.*2005;11:319–324.
 39. Burlone ME, Budkowska A. Hepatitis C virus cell entry: role of lipoproteins and cellular receptors. *J Gen Virol.* 2009 May;90(Pt 5):1055-70
 40. M. Buti, J. Llaneras, M. Riveiro-Barciela, R. Esteban. Therapy for hepatitis C genotype 3: moving forward. *Journal of Viral Hepatitis*, 2015, 22, 683–690
 41. Buti M, Esteban R. Hepatitis C virus genotype 3: a genotype that is not 'easy-to-treat'. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep 15:1-11.
 42. Campo J.A., López R.A., RomeroGómez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: mechanisms and management // *Dig. Dis.* – 2010. – Vol. 28. – № 1. – P. 285–293.,
 43. Cappelli C, Rotondi M, Pirola I, Agosti B, Formenti A, Zarra E, Valentini U, Leporati P, Chiovato L, Castellano M . Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment . *Eur J Endocrinol* 2012;167:261-5 . Epub May 29, 2012
 44. Chou R, Helfand M. Challenges in systematic reviews that assess treatment harms. *Ann Intern Med.* 2005 Jun 21;142(12 Pt 2):1090-9.

45. Cua IH, Hui JM, Bandara P, Kench JG, Farrell GC, McCaughan GW, George J. Insulin resistance and liver injury in hepatitis C is not associated with virus-specific changes in adipocytokines. *Hepatology*. 2007 Jul;46(1):66-73
46. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology*. 2000; 31(4): 1014-1018
47. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4356–4364.
48. Dubuisson J, Helle F, Cocquerel L. Early steps of the hepatitis C virus life cycle. *Cellular Microbiology* 2008, 10(4):821-7
49. Ekmekci TR, Ucak S, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. The presence of insulin resistance and comparison of various insulin sensitivity indices in women with androgenetic alopecia. *European Journal of Dermatology*. 2007;17(1):21–25.
50. El-Shamy A, Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28;20(24):7555-69
51. Enjoji M, Kotoh K, Kato M, Higuchi N, Kohjima M, Nakashima M, Nakamuta M. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: a pilot study. *Int J Mol Med*. 2008 Oct;22(4):521-7
52. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*.2011;34:297–305.
53. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015// *The Journal of Hepatology*. – 2015. № 63(1). C. 199-263
54. Fattovich G, Covolo L, Pasino M, Perini E, Rossi L, Brocco G, Guido M, Cristofori C, Belotti C, Puoti M, et al. The homeostasis model assessment

- of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients. *Liver Int.* 2011; 31 :66–74
55. Felmlee DJ, Hafirassou ML, Lefevre M, Baumert TF, Schuster C. Hepatitis C virus, cholesterol and lipoproteins--impact for the viral life cycle and pathogenesis of liver disease. *Viruses.* 2013 May 23;5(5):1292-324
 56. Foretz M, Hébrard S, Leclerc J, Zarrinpashneh E, Soty M, et al. 2010) Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis in mice independently of the LKB1/AMPK pathway via a decrease in hepatic energy state . *J Clin Invest* 120 : 2355–2369
 57. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011 Jul;55(1):69-75
 58. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2007;5:496–501
 59. Gane EJHR, An D, Pang PS, Symonds WT, Mchutchison JG, Stedman CA. Sofosbuvir/Ledipasvir fixed dose combination is safe and effective in difficult-to-treat populations including genotype-3 patients, decompensated genotype-1 patients and genotype-1 patients with prior sofosbuvir treatment experience. *J.Hepat* 2014; 60: S3–S4.
 60. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C// *The New England Journal of Medicine.* - 2013 - № 368. C. 34-44
 61. Garruti G, Depalo R, Vita MG, Lorusso F, Giampetruzzi F, Damato AB, et al. Adipose tissue, metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: from pathophysiology to treatment . *Reproductive biomedicine online* . 2009;19(4):552–63.

62. Geroldi D., Emanuele E. Metformin in chronic hepatitis C virus hepatitis: caution needed with sex-based subgroup analysis // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 719
63. Giordanino C, Bugianesi E, Smedile A, Ciancio A, Abate ML, Olivero A, Pellicano R, Cassader M, Gambino R, Bo S, Ciccone G, Rizzetto M, Saracco G. Incidence of type 2 diabetes mellitus and glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis C infection by response to treatment: results of a cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Oct;103(10):2481-7.,
64. Giusti G, Pasquale G, Galante D, et al: Clinical and histological aspects of chronic HCV infection and cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1993, 40:365-369.
65. Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2010;26(4):281–96.
66. Goossens N., Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2403-12
67. Grasso A, Malfatti F, Testa R. Are metabolic factors still important in the era of direct antiviral agents in patients with chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol*. 2013;19:6947–6956.
68. Grignoli R, Goossens N, Morard I, Negro F. Extra-hepatic morbidity and mortality related to hepatitis C virus infection. *Rev Med Suisse*. 2014 Sep 3;10(440):1595-8.,
69. Harrison SA, Hamzeh FM, Han J, Pandya PK, Sheikh MY, Vierling JM. Chronic hepatitis C genotype 1 patients with insulin resistance treated with pioglitazone and peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):464-73.

70. Harrison SA, Rossaro L, Hu KQ, Patel K, Tillmann H, Dhaliwal S, Torres DM, Koury K, Goteti VS, Noviello S, Brass CA, Albrecht JK, McHutchison JG, Sulkowski MS. Serum cholesterol and statin use predict virological response to peginterferon and ribavirin therapy. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):864-74.
71. Hora Caroline; Negro Francesco; Leandro Giacchino; Oneta Carl M; Rubbia-Brandt Laura; Muellhaupt Beat; Helbling Beat; Malinverni Raffaele; Gonvers Jean-Jacques; Dufour Jean-François; [1] Connective tissue growth factor, steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C. [2] *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2008;28(3):370-6.,
72. Hsu CS, Liu CH, Liu CJ, Hsu SJ, Chen CL, Hwang JJ, Lai MY, Chen PJ, Chen DS, Kao JH. Association of metabolic profiles with hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients with genotype 1 or 2 infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 May;25(5):970-7
73. Hsu CS, Hsu SJ, Lin HH, Tseng TC, Wang CC, Chen DS, Kao JH. A pilot study of add-on oral hypoglycemic agents in treatment-naïve genotype-1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Formos Med Assoc*. 2014 Oct;113(10):716-21
74. Hsu MI Clinical characteristics in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*. 2015 Sep;42(3):86-93
75. Huang ZS, Huang TS, Wu TH, Chen MF, Hsu CS, Kao JH. Asymptomatic chronic hepatitis B virus infection does not increase the risk of diabetes mellitus: a ten-year observation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;25(8):1420-25.
76. Hung CH, Lee CM, Lu SN. Hepatitis C virus-associated insulin resistance: pathogenic mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 May;9(5):525-33.
77. Hwang SJ, Lee SD. Hepatic steatosis and hepatitis C: Still unhappy

- bedfellows? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan;26 Suppl 1:96-101 .
78. Irimia E, Mogoantă L, Predescu IO, Efrem IC, Stănescu C, Streba LA, Georgescu AM. Liver steatosis associated with chronic hepatitis C. *Rom J Morphol Embryol*.2014;55(2):351-6
 79. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, Shiffman ML, Lawitz E, Everson G, Bennett M, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013; 368 :1867–1877
 80. Kabiri M, Jazwinski AB, Roberts MS, Schaefer AJ, Chhatwal J. The changing burden of hepatitis C virus infection in the United States: model-based predictions. *Ann Intern Med*. 2014 Aug 5;161(3):170-80
 81. Kapadia SB, Chisari FV. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:2561–2566
 82. Kawaguchi T., Taniguchi E., Ito M. et al. Insulin resistance and chronic liver disease. *World J Hepatol*. 2011 May 27; 3(5): 99–107.
 83. Ke PY, Chen SS. Hepatitis C virus and cellular stress response: implications to molecular pathogenesis of liver diseases. *Viruses*. 2012 Oct 19;4(10):2251-90.
 84. Kelley CE, Brown AJ, Diehl AM, Setji TL.Review of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome.*World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14172-84.
 85. Kita Y, Takamura T, Misu H, Ota T, Kurita S, et al. 2012) Metformin prevents and reverses inflammation in a non-diabetic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis . *PLoS ONE* 7 : e43056.
 86. Knodell RG, et al. Formulation and Application of a Numerical Scoring System for Assessing Histological Activity in Asymptomatic Chronic Active Hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-5
 87. Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, Mei M, El-Serag HB. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice. *J*

- Hepatol. 2012 Feb;56(2):320-5.
88. Kohli A, Shaffer A, Sherman A, Kottlilil S. Treatment of hepatitis C: a systematic review. *JAMA*. 2014 Aug 13;312(6):631-40
 89. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 16;10(10):e0140565
 90. Kumar D, Farrell GC, Fung C, George J. Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: Reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology*. 2002 Nov;36(5):1266-72.
 91. Lafaro KJ, Demirjian AN, Pawlik TM. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Jan;24(1):1-17., Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M, Mallet VO. Hepatitis C: epidemiology, diagnosis, natural history and therapy. *Contrib Nephrol*. 2012;176:1-9
 92. Lara J, López-Labrador F, González-Candelas F, Berenguer M, Khudyakov YE. Computational models of liver fibrosis progression for hepatitis C virus chronic infection. *BMC Bioinformatics*. 2014;15 Suppl 8:S5
 93. Laurito MP, Parise ER. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis*. 2013; 17 :555–563
 94. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, Davis MN, Kayali Z, Reddy KR, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013; 368 :1878–1887.,
 95. Lecube A, Hernandez C, Simo R, Esteban JI, Genesca J. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2189–95.,
 96. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England*

- Journal of Medicine. 2007;356:551–566.
97. Lin J, Wu JF, Zhang Q, Zhang HW, Cao GW. Virus-related liver cirrhosis: Molecular basis and therapeutic options. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 7;20(21):6457-6469
 98. Lonardo A, Adinolfi LE, Restivo L, Ballestri S, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, Loria P. Pathogenesis and significance of hepatitis C virus steatosis: an update on survival strategy of a successful pathogen. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 21;20(23):7089-103.
 99. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C // *Ann. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8, suppl. 1. – S. 67–75.
 100. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, et al. Insulin dynamics in young women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance across categories of body mass index . *PloS one*. 2014;9(4):e92995
 101. Mangge H, Almer G, Truschnig-Wilders M, Schmidt A, Gasser R, Fuchs D. Inflammation, adiponectin, obesity and cardiovascular risk . *Current medicinal chemistry*. 2010;17(36):4511–20.
 102. March W, Moore V, Willson K, Phillips D, Norman R, Davies M. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;2:544–51.
 103. Mark S. Sulkowski, David F. Gardiner, Maribel Rodriguez-Torres. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection// *The New England Journal of Medicine*. – 2014. - № 370. C. 211 - 221
 104. Mihm S. Hepatitis C virus, diabetes and steatosis: clinical evidence in favor of a linkage and role of genotypes. *Dig Dis*. 2010;28(1):280-4.,
 105. Molina S, Castet V, Fournier-Wirth C. at al. The low-density lipoprotein receptor plays a role in the infection of primary human hepatocytes by hepatitis C virus. *Journal of Hepatology* 2007, 46(3):411-9.,

106. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health*. 2009 Jan 22;9:34
107. Napolitano M, Giuliani A, et al. Very low density lipoprotein and low density lipoprotein isolated from patients with hepatitis C infection induce altered cellular lipid metabolism. *Journal of Medical Virology*. 2007; 79(3):254-8
108. Nasta P, Gatti F, Puoti M, Cologni G, Bergamaschi V, Borghi F, et al. Insulin resistance impairs rapid virologic response in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients on peginterferon-2a. *Aids*. 2008;22:857–61.
109. Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection. *Gut* 59: 1279–1287, 2010
110. Negro F. Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1S):S69-S78.
111. Negro F. Steatosis and insulin resistance in response to treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepatol*. 2012;19 Suppl 1:42–47
112. Negro F, Sanyal AJ. Hepatitis C virus, steatosis and lipid abnormalities: clinical and pathogenic data. *Liver Int*. 2009 Mar;29 Suppl 2:26-37.
113. Nielsen SU, Bassendine MF, Martin C, et al. Characterization of hepatitis C RNA-containing particles from human liver by density and size. *The Journal of General Virology* 2008, 89(Pt 10):2507-17
114. Parvaiz F, Manzoor S, Tariq H, Javed F, Fatima K, Qadri I. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance. *Virology*. 2011 Oct 18;8:474
115. Papatheodoridis GV, Chrysanthos N, Savvas S, Sevastianos V, Kafiri G, Petraki K, Manesis EK. Diabetes mellitus in chronic hepatitis B and C: prevalence and potential association with the extent of liver fibrosis. *J Viral Hepatol*. 2006 May;13(5):303-10.

116. Patton H M, Patel K, Behling C. et al The impact of steatosis on disease progression and early sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004. 40:484–490., ,
117. Persico M, Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.*2010;16:1171–1176.
118. Pol S, Vallet-Pichard A, Corouge M. Treatment of hepatitis C virus genotype 3-infection. *Liver Int.* 2014;34 Suppl 1:18–23.
119. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol.* 2008;48:28–34.
120. Qashqari H, Al-Mars A, Chaudhary A, Abuzenadah A, Damanhour G, Alqahtani M, Mahmoud M, El Sayed Zaki M, Fatima K, Qadri I. Understanding the molecular mechanism(s) of hepatitis C virus (HCV) induced interferon resistance. *Infect Genet Evol.* 2013 Oct;19:113-9
121. Qiang G, Jhaveri R. Lipid droplet binding of hepatitis C virus core protein genotype 3. *ISRN Gastroenterol.* 2012;2012:176728
122. Rausch ME, Legro RS, Barnhart HX, et al. Predictors of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome// *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* – 2009. № 94. C. 3458–3466.
123. Reddy KR, Govindarajan S, Marcellin P et al. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: baseline host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginterferon alpha-2a plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008; 15: 129–36.,
124. Restivo L, Zampino R, Guerrera B, Ruggiero L, Adinolfi LE. Steatosis is the predictor of relapse in HCV genotype 3- but not 2-infected patients treated with 12 weeks of pegylated interferon- α -2a plus ribavirin and RVR. *J Viral Hepat.* 2012; 19 :346–352.
125. Richard Sadovsky. Metformin Lowers Insulin Resistance in PCOS Patients// *American Family Physician.* – 2002. - № 66(1). C. 862 – 865

126. Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline// *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – December 2013 - C. 1 – 56
127. Ripoli M, Paziienza V. Impact of HCV genetic differences on pathobiology of disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep;9(9):747-59
128. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, Solà R, García-Samaniego J, Herrerías JM, De la Mata M, Moreno-Otero R, Nuñez O, Olveira A, Durán S, Planas R; Spanish Treatment of Resistance to Insulin in Hepatitis C Genotype 1 Group. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):1702-8.,
129. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *The New England journal of medicine*. 2011; 364 (25) , Wilkins T; Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *American family physician*. 2010; 81 (11): 1351–7
130. Sanyal AJ. Role of insulin resistance and hepatic steatosis in the progression of fibrosis and response to treatment in hepatitis C. *Liver Int*. 2011;31 Suppl 1:23–28.
131. Sarrazin C, Schwendy S, Moller B, Dikopoulos N, et al Improved responses to pegylated interferon alfa-2b and ribavirin by individualizing treatment for 24-72 weeks. *Gastroenterology*. 2011;141:1656-64.,
132. Seirafi M, Negro F. Hepatitis C and insulin resistance *Rev Med Suisse*. 2008 Sep 3;4(169):1859-62.
133. Shah SR, Patel K, Marcellin P, Foster GR, Manns M, Kottlilil S, Healey L, Pulkstenis E, Subramanian GM, McHutchison JG, et al. Steatosis is an independent predictor of relapse following rapid virologic response in patients with HCV genotype 3. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 :688–

693

134. Schaefer EA, Chung RT. HCV and host lipids: an intimate connection. *Semin Liver Dis.* 2013 Nov;33(4):358-68
135. Shahid M, Idrees M, Nasir B, Raja AJ, Raza SM, Amin I, Rasul A, Tayyab GU. Correlation of biochemical markers and HCV RNA titers with fibrosis stages and grades in chronic HCV-3a patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Jul;26(7):788-94.
136. Sharifi AH, Mohammadi M, Fakharzadeh E, Zamini H, Zaer-Rezaee H, Jabbari H, Merat S. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial. *Middle East J Dig Dis.* 2014 Jan;6(1):13-7.
137. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med.* 2013;19(7):837–49
138. Scheuer PJ, Ashrafzadeh P, Sherlock S, Brown D, Dusheiko GM. The pathology of hepatitis C *Hepatology.* 1992 Apr;15(4):567-71
139. Schwimmer JB, Khorram O, Chiu V, Schwimmer WB. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83:494–497.
140. Sesti G, Sciacqua A, Fiorentino TV, Perticone M, Succurro E, Perticone F. Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis. *PLoS One.* 2014 Aug 11;9(8):e104941
141. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1741–1747.
142. Singal AK, Anand BS. Tailoring treatment duration to 12 to 16 weeks in hepatitis C genotype 2 or 3 with rapid virologic response: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin*

- Gastroenterol. 2010 Sep;44(8):583-7.
143. Sir D, Chen WL, Choi J, Wakita T, Yen TS, Ou JH. Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2008, 48(4):1054-61.,
 144. Spann NJ, Kang S, Li AC, Chen AZ, Newberry EP, Davidson NO, Hui ST, Davis RA. Coordinate transcriptional repression of liver fatty acid-binding protein and microsomal triglyceride transfer protein blocks hepatic very low density lipoprotein secretion without hepatosteatosis. *J Biol Chem*. 2006 Nov 3;281(44):33066-77.
 145. Sun HY, Lin CC, Lee JC, Wang SW, Cheng PN, Wu IC, Chang TT, Lai MD, Shieh DB, Young KC. Very low-density lipoprotein/lipo-viro particles reverse lipoprotein lipase-mediated inhibition of hepatitis C virus infection via apolipoprotein C-III. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1193-203.,
 146. Suzuki Tetsuro; Miyamura Tatsuo; Koike Kazuhiko Tacrolimus ameliorates metabolic disturbance and oxidative stress caused by hepatitis C virus core protein: analysis using mouse model and cultured cells. *The American journal of pathology* 2009;175(4):1515-24
 147. Tannys D.R. Vause, Anthony P. Cheung, Sony Sierra et al. Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome// *The Journal of Obstetricians and Gynecologists of Canada*. – 2010 - № 242 - C. 495 – 502
 148. Teimuraz Apridonidze, Paulina A. Essah, Maria J. Iuorno and John E. Nestler. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and metabolism* 2005 Apr;90(4):1929-35
 149. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 19: 41-47
 150. Thompson C.J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007; № 11: 1-206

151. Thompson AJ, Patel K, Chuang WL, Lawitz EJ, Rodriguez-Torres M, et al. (2012) Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3. *Gut* 61: 128–34
152. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome . *Human reproduction update*.2011;17(6):741–60
153. Von Hahn T, Rice CM. Hepatitis C virus entry. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008; 283(7):3689-93.,
154. Wang DQ, Portincasa P, Neuschwander-Tetri BA. Steatosis in the liver. *Compr Physiol*. 2013 Oct;3(4):1493-532.
155. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1S):S58-S68.
156. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update*. 2002; 8 :231–41
157. Wójcik K, Jabłonowska E, Omulecka A, Piekarska A. Insulin resistance, adipokine profile and hepatic expression of SOCS-3 gene in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2014 Aug 14;20(30):10449-56
158. Xiaodan Zhang, William S. Harmsen, Teresa A. Mettler, W. Ray Kim, Rosebud O. Roberts, Terry M. Therneau, Lewis R. Roberts, Roongruedee Chaiteerakij. Continuation of metformin use after a diagnosis of cirrhosis significantly improved survival of patients with diabetes . *Hepatology* , 2014
159. Yoon EI, Hu K-Q. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis *Int J Med Sci* 2006;3(Suppl.2);53-56.
160. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Mar;37(6):647-52
161. Yu JW, Sun LJ, Zhao YH, Kang P, Yan BZ. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic

- hepatitis C and insulin resistance. *Int J Infect Dis.* 2012 Jun;16(6):e436-41.
162. Zanini B, Benini F, Pigozzi MG, Furba P, Giacò E, Cinquegrana A, Fasoli M, Lanzini A. Addicts with chronic hepatitis C: difficult to reach, manage or treat? *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):8011-9.,
163. Zeisel MB, Barth H, Schuster C, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009 Jan 1;14:3274-85