

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-71-79

Клинические параллели и опыт противовирусной терапии при хроническом гепатите с синдромом поликистозных яичников

Богомолов П. О., Буеверов А. О., Федосьина Е. А., Бакирова В. Э., Коблов С. В.

Московский областной научно-исследовательский институт им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

Clinical parallels and experience of antiviral therapy in chronic hepatitis with polycystic ovary syndrome

P. O. Bogomolov, A. O. Bueverov, E. A. Fedosina, V. E. Bakirova, S. V. Koblov

Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), Moscow, Russia

Для цитирования: Богомолов П. О., Буеверов А. О., Федосьина Е. А., Бакирова В. Э., Коблов С. В. Клинические параллели и опыт противовирусной терапии при хроническом гепатите с синдромом поликистозных яичников. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2): 71–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-71-79

For citation: Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Fedosina E. A., Bakirova V. E., Koblov S. V. Clinical parallels and experience of antiviral therapy in chronic hepatitis with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2): 71–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-71-79

Богомолов Павел Олегович, руководитель отделения гепатологии, к.м.н.

Буеверов Алексей Олегович, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, д.м.н., профессор

Федосьина Екатерина Александровна, заведующий гепатологическим отделением консультативно-диагностического центра, к.м.н.

Бакирова Вероника Эдуардовна, старший научный сотрудник отделения гепатологии, к.м.н.

Коблов Сергей Вячеславович, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического центра

Pavel O. Bogomolov, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Head of the Department of Hepatology, PhD

Aleksey O. Bueverov, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Leading Researcher of the Department of Hepatology, Grand PhD, Professor

Ekaterina A. Fedosyina, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Head of the Hepatology Department of the Consulting and Diagnostic Centre, Ph D.

Veronika E. Bakirova, Moscow Regional Research and Clinical Institute, Senior Researcher of the Department of Hepatology, PhD

Sergey V. Koblov, Moscow Regional Research and Clinical Institute, gastroenterologist of the Hepatology Department of the Consulting and Diagnostic Centre

✉ *Corresponding author:*

Коблов Сергей Вячеславович

Sergey V. Koblov

koblov17@yandex.ru

Резюме

Введение. Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении хронического гепатита С (ХГС), остается много нерешенных проблем в лечении пациентов, инфицированных генотипом 3-го вируса. Этот факт в основном связан с наличием стеатоза гепатоцитов, обусловленного формированием локальной инсулинорезистентности. Другой важной медико-социальной проблемой является синдром поликистозных яичников (СПКЯ), патогенетически связанный с инсулинорезистентностью. Применение метформина у женщин для снижения инсулинорезистентности может улучшить результаты противовирусной терапии.

Материал и методы. Всего в оригинальное исследование была включена 81 пациентка с ХГС и СПКЯ. В 1-й группе (35 пациенток) применялся метформин в дозе 20 мг/кг массы тела в сут. в качестве предварительного и сопутствующего лечения в дополнение к противовирусной терапии. У 14 больных этой группы был выявлен стеатоз. В другой подгруппе (21 пациентка) стеатоз не был выявлен. Во 2-й группе (46 больных) проводилась только противовирусная терапия. Пациентки этой группы были разделены на две подгруппы по наличию (17 больных) или отсутствию (29 больных) стеатоза гепатоцитов. В качестве противовирусной терапии применяли интерферон-α2b в стандартной дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю в сочетании с рибавирином 13 мг/кг/сут. в течение 24 недель. Период последующего наблюдения составлял 24 нед.

Результаты. Пациентки со стеатозом гепатоцитов имели более высокие биохимические и гистологические показатели активности. В группах больных, получавших метформин, наблюдалась более высокая частота устойчивого вирусологического ответа. Дополнительное применение метформина не влияло на профиль безопасности противовирусной терапии.

Выводы. У женщин с ХГС, генотипа 3 и СПКЯ, принимавших метформин, частота выраженного устойчивого вирусологического ответа была значительно выше при одинаковом профиле безопасности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, синдром поликистозных яичников, стеатоз, метформин, лечение

Summary

Background. Despite the progress made in the treatment of chronic hepatitis C (CHC), there remain many unsolved problems in the treatment of patients infected with the 3rd virus genotype. This fact is mainly associated with the presence of hepatocyte steatosis due to the formation of local insulin resistance. Another important medical and social problem is polycystic ovary syndrome (PCOS), pathogenetically associated with insulin resistance. Application of metformin in females to reduce insulin resistance can improve the results of antiviral therapy.

Material and methods. Overall 81 females with CHC and PCOS were included in original study. The 1st group (35 patients) received metformin in dose of 20 mg/kg of body weight per day as preliminary and concomitant treatment in addition to antiviral therapy. In 14 patients of this group steatosis was revealed. In another subgroup (21 patients) steatosis was not revealed. The 2nd group (46 patients) received antiviral therapy only. Patients of this group were divided into two subgroups by presence (17 patients) or absence (29 patients) of hepatic steatosis. Interferon- α 2b in a standard dose of 3 million IU3 times per week in combination to ribavirin 13 mg/kg/day for 24 wks was applied as antiviral therapy. The period of the subsequent follow-up was 24 wks.

Results. Patients with hepatic steatosis had higher biochemical and histological scores of activities. In the groups of patients receiving metformin a higher incidence of a sustained virological response was observed. Additional application of metformin did not affect the safety profile of antiviral therapy.

Conclusions. Women with CHC with the 3rd genotype and PCOS, who took metformin, had a significantly higher frequency of sustained virological response with an equal safety profile.

Keywords: chronic hepatitis C, polycystic ovary syndrome, steatosis, metformin, treatment

Введение

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

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что 3-й генотип вируса гепатита С (HCV) характеризуется весьма высокой чувствительностью к противовирусной терапии [2–5]. 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 жировая дистрофия гепатоцитов, присутствующая более чем у 70% пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV (HCV-3) [5–14]. В то время как

риск развития стеатоза печени у больных с HCV генотипов 1, 2, 4 обычно связан с метаболическими нарушениями, при генотипе 3 наличие стеатоза достоверно сопряжено с данным генотипом и обусловлено влиянием вирусиндуцированных процессов [6, 10, 11, 12, 15, 16].

Стеатоз относится к числу факторов, ускоряющих прогрессирование хронического гепатита С (ХГС), а также снижающих вероятность успеха противовирусной терапии [3, 4, 5, 12, 13]. Среди множества факторов, ассоциированных со стеатозом печени, важнейшее место занимает инсулинорезистентность.

Системная инсулинорезистентность также представляет собой независимый фактор снижения частоты достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО). Предполагается, что она способствует снижению чувствительности вируса к интерферону α (ИФНа) посредством блокирования внутриклеточного интерферонового сигнала [10]. Вместе с тем в последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что HCV-3 и в отсутствие стеатоза может индуцировать инсулинорезистентность *in situ*, то есть непосредственно в инфицированной вирусом ткани печени [9, 10].

Другой важнейшей клинической и социальной проблемой, в основе патогенеза которой лежит ИР, является синдром поликистоза яичников (СПКЯ). Обнаруживаемый у 5–10% женщин детородного возраста, СПКЯ является одной из ведущих

причиной женского бесплодия. У данной категории пациенток характерной особенностью является сочетание аменореи с жировой дистрофией гепатоцитов, что, в свою очередь, в будущем повышает вероятность развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых осложнений. [17]

Метформин является препаратом первой линии медикаментозной терапии СПКЯ. Применение метформина в течение 1–3 мес. купирует ИР, способствует снижению гиперандрогении, нормализует менструальный цикл [18].

Результаты завершеного двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (TRIC-1) показали, что у женщин инфицированных 1-м генотипом HCV и с индексом инсулинорезистентности НОМА >2, на фоне лечения метформинном значительно снижается

показатель вирусной нагрузки и, что наиболее важно, отмечается двукратное увеличение частоты УВО [4]. У мужчин подобный эффект не зафиксирован. Открытое сравнительное моноцентровое клиническое исследование по изучению эффективности предварительной и сопутствующей терапии метформинном при ХГС-3 начато в августе 2009 г. и завершено в ноябре 2010 г. Результаты показали более высокую частоту достижения быстрого и раннего вирусологического ответа у пациентов с исходным стеатозом печени при включении метформина в схему лечения [19].

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности противовирусной терапии (интерферон альфа2b и рибавирин) хронического гепатита С (генотип 3) у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне приема метформина.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинико-лабораторных и морфологических характеристик ХГС (генотип 3) у пациенток с СПКЯ.
2. Изучить клинические показатели и лабораторные параметры гомеостаза пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ на фоне применения метформина.
3. Оценить влияние метформина на частоту достижения быстрого, раннего и устойчивого вирусологического ответа при проведении стандартного протокола противовирусной терапии (ПВТ) у пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ.

Материал 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 (генотип 3) и оценка влияния на них терапии метформинном, который назначался пациенткам по поводу СПКЯ.

Был проанализирован 81 случай (рис. 1). Все пациентки были разделены на 2 когорты: 35 пациенткам был назначен метформин для лечения СПКЯ, которые принимали его до ПВТ, а так же на всем ее протяжении и после лечения ХГС-3; 46 пациенток получали только противовирусную терапию интерфероном альфа-2b и рибавирином.

В каждой из групп были выделены пациентки со стеатозом гепатоцитов и без такового.

Пациенткам подгруппы 1 (со стеатозом гепатоцитов) и подгруппы 2 (без стеатоза печени), составляющим основную группу исследования, по назначению ПВТ была назначена предварительная терапия метформинном 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 3 млн. МЕ подкожно 3 раза в неделю и рибавирин в дозе 13 мг/кг в сутки перорально на протяжении 24 недель

Дизайн исследования представлен на Рис. 2.

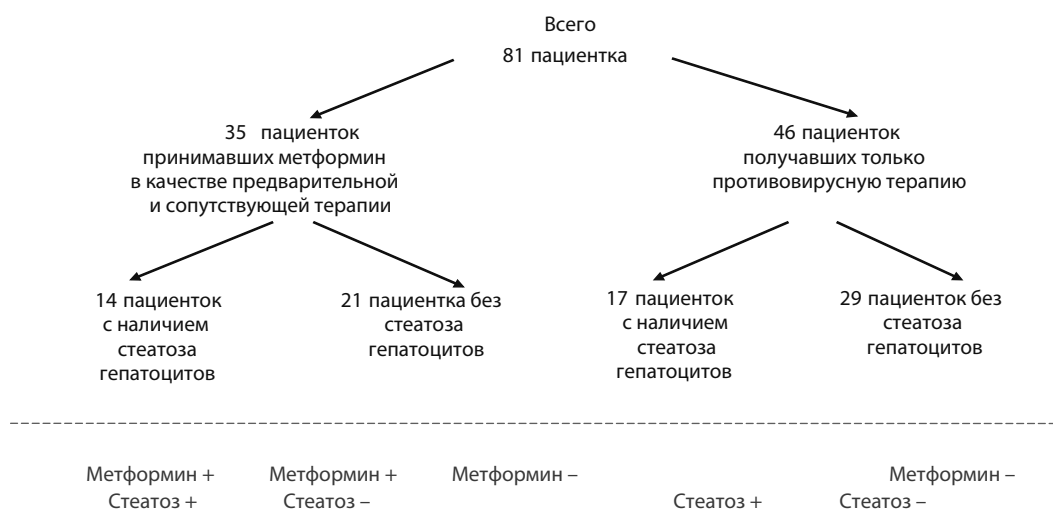
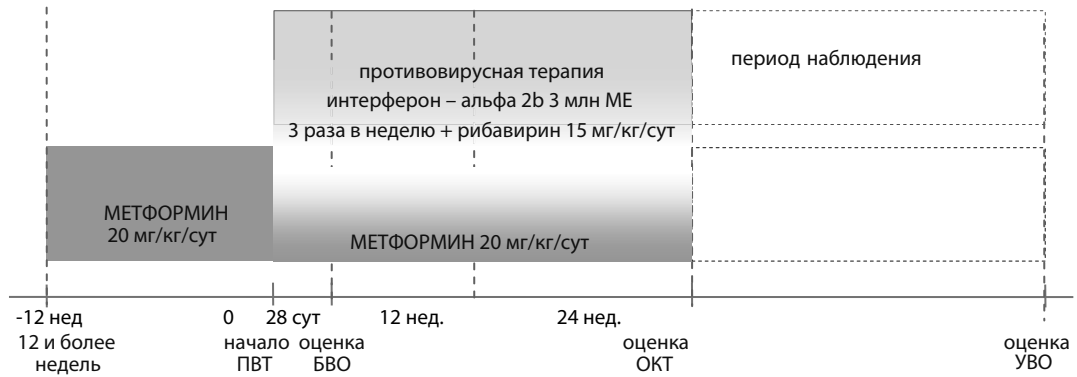


Рисунок 1. Распределение пациентов на группы

Figure 1. Distribution of patients into groups

Рисунок 2.
Дизайн исследования. Ретроспективный анализ данных историй болезни пациенток с синдромом поликистозных яичников и хроническим гепатитом С.

Figure 2.
Design of research. Retrospective analysis of the history of patients with polycystic ovary syndrome and chronic hepatitis C



Методы исследования включали:

- сбор алкогольного анамнеза с использованием опросника AUDIT для исключения алкогольной зависимости;
- клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- коагулограмма;
- маркеры вирусных гепатитов;
- маркеры тизауризмозов (церулоплазмин, ферритин, α1-анти-трипсин);
- липидный спектр крови;
- С-пептид и инсулин сыворотки крови, НОМА-индекс;
- количественное определение HCV с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот «NucliSENSREasyMAGTM» с тест-системой Amplisens HCV-HBV-HIV, аналитическая чувствительность 10 МЕ/мл;
- тиреотропный гормон, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе;
- гистологическое исследование биоптата печеночной ткани с определением гистологической активности (по R. J. Knodell), выраженности фиброза (по K. Ishak) и стеатоза (по E. Brunt);
- антропометрия с определением процентного содержания жировой ткани методом биоимпедансометрии (компонентный состава

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: интерферон альфа-2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю п/к и рибавирин в дозе 13 мг/кг/сут в течение 24 недель, а также наличие данных амбулаторного наблюдения в течение 24 недель после завершения противовирусной терапии.

Критерии исключения из исследования:

- наличие метаболического синдрома (по критериям ВОЗ, Международной федерации диабета (IDF), 2005) и/или сахарного диабета 1 и 2 типов;
- Критерии невключения в исследование:**
- наличие у пациенток хронических гепатитов другой этиологии (в том числе и вирусных) и ВИЧ-инфекции;
 - предшествующее лечение хронического гепатита С схемами противовирусных препаратов, включающее интерферон и рибавирин;
 - онкологические заболевания в анамнезе и в период лечения по поводу СПКЯ и ХГС-3;
 - длительный прием амиодарона, тетрациклина, терапия системными стероидными гормонами;
 - оперативные вмешательства на тонкой кишке;
 - неоднократные периоды голодания более 4 суток в анамнезе и на момент наблюдения в специализированных учреждениях;
 - наличие лабораторных противопоказаний к началу ПВТ:
 - а) абсолютное число нейтрофилов <1500 клеток в 1 мл;
 - б) количество тромбоцитов < 90 тыс клеток в 1 мл;
 - с) уровень гемоглобина <120 г/л;
 - использование колониестимулирующих факторов роста в анамнезе и непосредственно перед началом лечения;
 - психические заболевания в анамнезе, в том числе наличие признаков алкогольной и наркотической зависимости;
 - депрессивные состояния в анамнезе (сумма баллов более 20 по результатам оценки по шкале Бека);
 - хронические заболевания легких в анамнезе;
 - патология щитовидной железы с формированием её гипо- или гиперфункции;
 - трансплантация солидных органов в анамнезе;
 - любые патологические состояния, которые, по мнению исследователей, могли бы помешать интерпретации и оценке результатов исследования.

Характеристика групп и результаты исследования представлены в таблицах 1 и 2.

Показатель	Подгруппа				Significatives
	1 Метформин + Стеатоз + n=14	2 Метформин + Стеатоз – n=21	3 Метформин – Стеатоз + n=17	4 Метформин – Стеатоз – n=29	
Средний возраст (лет)	31,2±4,1	29,8±5,6	32,2±6,7	31,0±8,6	Mean age (years)
Соотношение пациентов – со стеатозом: без стеатоза	1: 1,5		1: 1,7		Patient ratio – with steatosis: without steatosis
ИМТ (кг/м ²)	24,1±3,7	22,5±5,4	22,7±3,7	23,8±3,1	BMI (kg/m ²)
Процент жира (%)	22,1±2,9	24,1 ± 3,2	23,8±3,6	23,1 ± 2,2	Percentage of steatosis (%)
	1 Metformin + Steatosis + n=14	2 Metformin + Steatosis – n=21	3 Metformin – Steatosis + n=17	4 Metformin – Steatosis – n=29	Subgroups

Таблица 1
Показатели сопоставимости подгрупп исследования

Table 1.
Comparable subgroup indicators of the study

Показатели	Подгруппы				p	Significatives
	1 Метформин + Стеатоз + n=14	2 Метформин + Стеатоз – n=21	3 Метформин – Стеатоз + n=17	4 Метформин – Стеатоз – n=29		
Биохимические показатели Biochemical indicators						
АЛТ (Ед/л)	148,9±34,7	101,2±43,1	168,9±42,1	129,1±38,9	0,041	ALT (U/l)
АСТ (Ед/л)	96,1±15,7	78,0±18,4	105,4±24,6	67,3±21,7	0,013	AST (U/l)
ГГТП (ЕД/л)	49,4±9,3	45,9±11,9	66,9±16,9	31,9±9,3	NS	gGTP (U/l)
ЩФ (ЕД/л)	97,4±27,8	110,8±36,1	109,8±29,3	136,6±38,4	NS	ALP (U/l)
Билирубин общ. (мкмоль/л)	16,7±3,7	17,1±5,2	15,8±4,3	17,5±4,8	NS	Tot. Bilirubine (mkmol/l)
Ферритин (нг/мл)	81,8±27,1	62,5±22,3	86,3±36,1	72,1±15,6	NS	Ferritine (ng/ml)
Показатели липидного обмена Indicators of lipids						
Холестерин общий (ммоль/л)	5,0±1,4	5,1±0,9	5,0±1,1	5,0±1,2	NS	Cholesterol (mmol/l)
Триглицериды (ммоль/л)	1,4±0,3	1,48±0,14	1,2±0,35	1,6±0,45	NS	Triglyceride (mmol/l)
ЛПНП (ммоль/л)	2,74±0,7	2,91±0,8	2,8±0,7	3,0±0,8	NS	LDL (mmol/l)
ЛПВП (ммоль/л)	1,31±0,24	1,35±0,4	1,2±0,15	1,3±0,25	NS	HDL (mmol/l)
Показатели углеводного обмена Carbohydrate exchange rates						
Глюкоза сыворотки крови (ммоль/л)	5,1±1,6	4,9±1,3	5,5±0,8	5,3±2,1	NS	Blood sugar (mmol/l)
С-пептид (нг/мл)	2,7±0,4	1,8±0,5	2,1±0,4	2,2±0,6	NS	C-peptide (ng/ml)
Индекс НОМА-IR	2,5±0,45	2,6±0,6	2,4±0,55	2,3±0,6	NS	HOMA-IR score
Уровень вирусной нагрузки Viral load level						
Вирусная нагрузка (lg)	6,14±2,5	5,28±2,1	6,73±1,85	5,49±1,9	NS	Amount of virus in the blood (lg)
	1 Metformin + Steatosis + n=14	2 Metformin + Steatosis – n=21	3 Metformin – Steatosis + n=17	4 Metformin – Steatosis – n=29	p	Subgroups

Таблица 2.
Особенности исходных лабораторных показателей в исследуемых подгруппах пациентов

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.

Table 2.
Features of the initial laboratory indicators in the study subgroups of patients

Note:
The data is presented as a medium and standard deviation. The degree of importance of intergroup differences (p) is assessed using the Kraskel-Wallis test. NS – no statistically significant differences have been identified.

Результаты исследования

При сопоставлении показателей в группах выявлены существенные различия по биохимической и гистологической активности в зависимости от наличия у них стеатоза гепатоцитов (Табл. 2, рис. 3). Активность АлАТ составила в среднем 158,9 ед/л (норма до 40 ед/л) у больных со стеатозом в сравнении с 115,15 ед/л у больных без стеатоза ($p < 0,05$). Активность АсАТ так же была значимо выше в группах пациенток со стеатозом: 100,75 ед/л (норма до 40 ед/л) против 72,65 ед/л ($p < 0,05$). Индекс гистологической активности также был начительно выше при стеатозе (8,25 балла и 6,1 балла соответственно, $p < 0,05$). Индекс фиброза относился к критериям сопоставимости групп и у всех пациенток был минимальным – 1–2 балла.

В нашем исследовании значимых различий уровня вирусной нагрузки в группах выявлено не было. (Табл. 2).

Предварительная и сопутствующая терапия метформинном хорошо переносилась всеми больными. Частота нежелательных явлений была одинаковой в группах, получавших и не получавших метформин, и определялась известными побочными эффектами интерферона α и рибавирина.

Предварительное лечение метформинном в течение 12 нед не оказало влияния на биохимические

и вирусологические показатели. На этом этапе отмечена тенденция к повышению вирусной нагрузки в группах как с наличием, так и с отсутствием стеатоза печени, более выраженная в группе без стеатоза ($p = 0,087$).

Ключевой результат настоящего исследования представлен различиями в частоте достижения быстрого (БВО) и раннего вирусологического ответа (РВО) в группах (рис. 4). Вне зависимости от наличия исходного стеатоза, по данным биопсии печени, предварительное и сопутствующее лечение метформинном сопровождалось более высокой частотой достижения всех видов вирусологического ответа. Так, у пациенток со стеатозом гепатоцитов, принимавших метформин, частота БВО составила 85,7% против 70,6% у больных, не принимавших его; частота РВО и УВО также была выше в группе пациенток, принимавших метформин: РВО 92,8% против 88,2%, УВО 92,8% против 58,8%, $p = 0,031$. Такая же тенденция отмечена у пациенток без стеатоза гепатоцитов: частота УВО в группе принимавших метформин составила 95,2%, не принимавших его – 72,4% ($p = 0,039$).

Все больные хорошо переносили прием метформина. Выраженных нежелательных явлений, которые негативно повлияли бы на исход противовирусной терапии, выявлено не было.

Рисунок 3.

Исходная степень гистологической и биохимической активности.

Figure 3.
Baseline degree of biochemical and histological activity

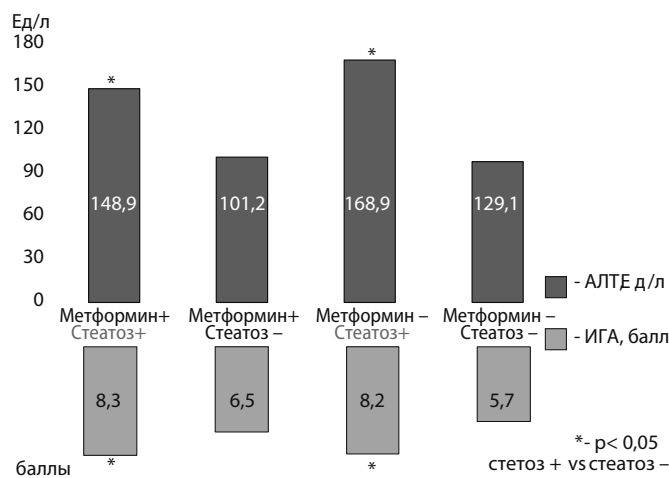
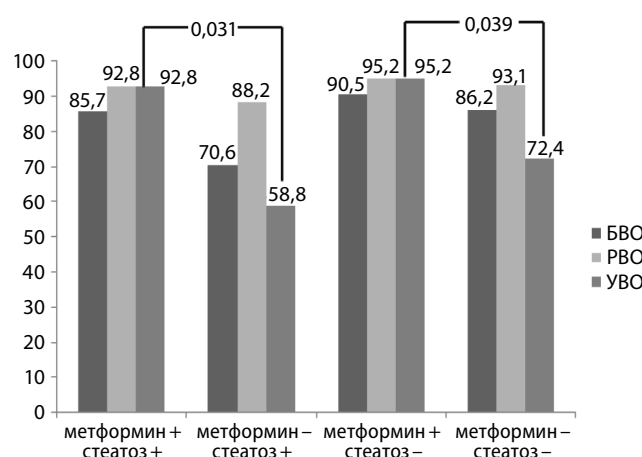


Рисунок 4.

Частота достижения быстрого, раннего и устойчивого вирусологических ответов в результате противовирусной терапии пациенток с ХГС (генотип 3) и СПКЯ.

Figure 4.
Frequency of rapid, early and sustained virological responses as a result of antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C (genotype 3) and polycystic ovary syndrome



Обсуждение полученных материалов

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 [20–23].

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 [24, 25]. Тем не менее, при успешном лечении резистентности к инсулину вероятность успеха противовирусной терапии повышается [26]. Кроме того, излечение гепатита С у больных сахарным диабетом или с ИР способствует нормализации обмена глюкозы. Таким образом, применение препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, может найти отражение в улучшении результатов противовирусной терапии.

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. Исходно более высокая биохимическая и гистологическая активность гепатита у пациенток со стеатозом гепатоцитов в определенной мере может быть объяснена индукцией HCV оксидативного стресса [7, 10, 14]. Гистологическая активность коррелировала с биохимической, при этом различия по последнему критерию между группами относились только к АлАТ, что вообще типично для вирусного гепатита и неалкогольного стеатогепатита. Ранее нами была установлена обратная корреляция уровня стеатоза с апоптозом гепатоцитов при ХГС, позволяющая предполагать защитную индукцию «сборки» триглицеридов под влиянием HCV [27]. Полученные результаты подтверждают экспериментальные и клинические данные о более высокой репликативной активности HCV при наличии стеатоза. Многочисленные исследования подтвердили, что репликация вируса в гепатоците осуществляется с участием так называемых липовирусных частиц, представляющих собой липопротеидные частицы плотностью 1,03–1,2 г/мл, содержащие триглицериды, аполипротеиды В-100 и Е (apoE), а также HCV. В гепатоците местами «сборки» липовирусных частиц, по-видимому, являются эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи, а источником обогащения триглицеридами – липидные вакуоли. Блокада некоторых молекул, контролирующих «сборку» и секрецию липопротеидов очень низкой

плотности (ЛПОНП), также нарушает и выведение HCV в кровоток. Coe-протеин вируса оказывает влияние на цитоскелет клетки, так что липидные капли распределяются преимущественно в перинуклеарной зоне, что, вероятно, отражает ко-локализацию мест репликации HCV-RNA и сборки ЛПОНП; это повышает вероятность включения вирионов в состав липопротеидов.

Как было сказано ранее, применение препаратов, уменьшающих инсулинорезистентность, может существенно улучшить результаты противовирусной терапии. Одним из наиболее изученным препаратом подобного класса является метформин, впервые зарегистрированный в качестве противодиабетического средства в 1958 г. Тем не менее, в последние 10–15 лет многочисленные исследования демонстрируют все более широкое влияние этого препарата на течение самых различных заболеваний. Так, помимо лечения многочисленных патологических состояний, обусловленных инсулинорезистентностью, метформин рассматривается в качестве средства канцерпревенции и геропротекции [28]. 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 гепатоцитах метформин усиливает инсулиноопосредованную супрессию продукции глюкозы, в основном посредством подавления глюконеогенеза. В скелетной мускулатуре он способствует усилению фосфорилирования инсулинового рецептора и активизирует транслокацию переносчика GLUT-4, в результате чего повышается захват глюкозы и синтез гликогена. В жировой ткани метформин усиливает реэстерификацию жирных кислот и подавляет липолиз. Снижение уровня циркулирующих свободных жирных кислот уменьшает их цитотоксическое действие на гепатоциты. Метформин также является аноректиком центрального действия. [4, 29, 30].

Тенденция к увеличению времени в период предварительной терапии метформином укладывается в рамки естественных колебаний репликативной активности HCV. Важнейшим клиническим результатом исследования явились статистически значимые различия между группами пациентов по частоте достижения быстрого, раннего и, что наиболее актуально, устойчивого вирусологического ответа. Известно, что РВО (12 нед) и особенно БВО (4 нед) на противовирусную терапию, служат предвестниками стойкой элиминации вируса. У пациентов, получавших метформин, оба вида ответа с большей частотой наблюдались во всех подгруппах, коррелируя с частотой достижения УВО. Весьма интересно, что частота УВО в группе пациентов, получавших метформин, была выше частоты БВО, в то время как в группе больных, не получавших метформин, частота БВО превышала частоту УВО (рис. 4). Можно предположить, что при HCV-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 на инсулинорезистентность *in situ*, внутриклеточный интерфероновый сигнальный каскад и метаболическую иммуносупрессию

[4, 28, 30]. С точки зрения клинициста, метформин представляет собой перспективный адъювантный компонент противовирусной терапии, сфера применения которого в лечении больных хроническими вирусными гепатитами подлежит уточнению на основе результатов, развернутых проспективных исследований.

Выводы

1. Наличие стеатоза гепатоцитов у пациенток с ХГС-3 и СПКЯ ассоциировано с более высокой биохимической и гистологической активностью воспаления.
2. Применение метформина у женщин с ХГС-3 и СПКЯ обладает удовлетворительным профилем безопасности.
3. Совместное применения метформина с препаратами противовирусной терапии не меняет общеизвестный профиль безопасности интерферона и рибавирина в составе комбинированной этиотропной терапии ХГС.
4. Предварительная и сопутствующая противовирусному лечению терапия метформином не влияет на уровень биохимического воспаления и вирусную нагрузку у пациенток с ХГС (генотип 3).
5. На фоне приема метформина у женщин с ХГС-3 и СПКЯ увеличиваются все типы вирусологического ответа (быстрый – на 4,3% – 15,1, ранний – на 2,1% – 4,6% и устойчивый на 22,8% – 34,0%) вне зависимости от наличия стеатоза гепатоцитов. Кроме того, подобная схема лечения продемонстрировала увеличение показателей РВО и УВО относительно БВО, что минимизирует вероятность рецидива инфекции.

Литература | References

1. Роспотребнадзор. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-апрель 2018 г. URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=10158
Rosspotrebnadzor. Infekcionnaja zaboлеваemost v Rossiiskoy Federacii za janvar-fevral 2018 g. [Rosspotrebnadzor. Infectious morbidity in the Russian Federation for January-April 2018]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=10158 (in Russ)
2. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Шульпекова Ю.О. и др. Результаты применения комбинированной терапии отечественными противовирусными препаратами (Интервалем, Рибапегом) при хроническом гепатите С // Фарматека. – 2006. – № 5. – С. 28–32.
Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Shulpekova Yu. O. et al. Rezultaty primeneniya kombinirovannoy terapii otecestvennyimi protivovirusnymi preparatami (Interalelem, Ribapegom) pri chroniceskom gepatite C [The results of the use of combination therapy with domestic antiviral drugs (Interal, Ribapeg) in chronic hepatitis C]. Farmateka, 2006, no. 12, pp. 28–32 (in Russ)
3. Akuta N., Suzuki F., Suzuki Y. et al. Hepatocyte steatosis is an important predictor of response to interferon (IFN) monotherapy in Japanese patients infected with HCV genotype 2a: Virological features of IFN-resistant cases with hepatocyte steatosis. *J. Med. Virol*, 2005, Vol. 75, suppl. 4, pp. 550–558. DOI: 10.1002/jmv.20298
4. del Campo J. A., López R. A., Romero-Gómez M. Insulin resistance and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C: mechanisms and management. *Dig. Dis*, 2010, Vol. 28, № 1, pp. 285–293. DOI: 10.1159/000282104
5. Poynard T., Ratziu V., McHutchison J. et al. Effect of treatment with peginterferon or interferon alfa-2b and ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology*, 2003, Vol. 38, suppl. 1, pp. 75–85. DOI: 10.1053/jhep.2003.50267
6. Никитин И.Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представ-ления изменить подходы к лечению? // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 15–19
Nikitin I. G., Bogomolov P. O. Insulinorezistentnost I gepatit C: mogu li nashi novye predstavleniya izmenit podkhody k lecheniyu? [Insulin resistance and hepatitis C: can our new insights change treatment approaches?]. Farmateka, 2007, no. 2. – pp. 15–19 (in Russ)
7. Björnsson E., Angulo P. Hepatitis C and steatosis. *Arch. Med. Res*, 2007, Vol. 38, suppl. 6, pp. 621–627. DOI: 10.1016/j.arcmed.2006.09.001
8. Hu K.Q., Currie S.L., Shen H. et al. Clinical implications of hepatic steatosis in patients with chronic hepatitis C: a multicenter study of U.S. veterans. *Dig. Dis. Sci*, 2007, Vol. 52, suppl. 2, pp. 570–578. DOI: 10.1007/s10620-006-9418-4
9. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C. *Ann. Hepatol*, 2009, Vol. 8, suppl. 1, pp. 67–75. PMID: 19381127
10. Negro F. Mechanisms and significance of liver steatosis in hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol*, 2006, Vol. 14, suppl. 42, pp. 6756–6765. DOI: 10.3748/wjg.v14.i42.6756
11. Rafiq N., Younossi Z.M. Interaction of metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease and chronic hepatitis C. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 2008, Vol. 2, pp. 207–215. DOI: 10.1586/17474124.2.2.207
12. Soresi M., Tripi S., Franco V. et al. Impact of liver steatosis on the antiviral response in the hepatitis C virus-associated chronic hepatitis. *Liver Int*, 2006, Vol. 26, suppl. 9, pp. 1119–1125. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01347.x
13. Thomopoulos K.C., Theocharis G. J., Tsamantas A. C. et al. Liver steatosis is an independent risk factor for treatment failure in patients with chronic hepatitis C. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*, 2005, Vol. 17, suppl. 2, pp. 149–153. DOI: 10.1097/00042737-200502000-00004
14. Yoon E.J., Hu K. Q. Hepatitis C virus (HCV) infection and hepatic steatosis. *Int. J. Med. Sci*, 2006, Vol. 3, suppl. 2, pp. 53–56. DOI: 10.7150/ijms.3.53

15. *Bondini S., Younossi Z. M.* Nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C infection. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2006, Vol. 52, suppl. 2, pp. 135–143. PMID: 16557185
16. *Bugianesi E., Marchesini G., Gentilcore E. et al.* Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: Role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology*, 2006, Vol. 44, suppl. 6, pp. 648–655. DOI: 10.1002/hep.21429
17. *Сутурина Л. В.* Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 3. С. 86–91
Suturina L. V. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v XXI veke. [Polycystic ovarian syndrome in the 21st century] *Akusherstvo i Ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*. 2017. no.3. pp. 86–91 (in Russ)
18. *Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ.* Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome.. *Fertility and Sterility*. 2000. no. 73(6). pp. 1149–1154. DOI: 10.1016/s0015-0282(00)00501-x
19. *Богомолов П. О., Буеверов А. О., Кузьмина О. С., Мацеевич М. В., Никитин И. Г., Коблов С. В.* Предварительное и сопутствующее применение метформина у больных хроническим гепатитом С (генотип 3) и эффективность противовирусной терапии // *Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол.* – 2012. – № 3. – С. 19–25
Bogomolov P. O., Bueverov A. O., Kuzmina O. S., Matseevich M. V., Nikitin I. G., Koblov S. V. et al. Predvaritel'noye i sopushtvuyushcheye primeneniye metformina u bol'nykh khronicheskim gepatitom С (genotip 3) i effektivnost' protivovirusnoy terapii [Preliminary and concomitant use of metformin in patients with chronic hepatitis C (genotype 3) and the effectiveness of antiviral therapy]. *Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii – Clinical prospects of gastroenterology, hepatology* – 2012, no. 3, pp. 19–25 (in Russ)
20. *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
Kuzmina O. S. Kliniko-laboratornyye i morfologicheskiye osobennosti khronicheskogo gepatita S (genotip 3). *Diss. kand. dokt. med. nauk [Clinical, laboratory and morphological features of chronic hepatitis C (genotype 3). Dr. med. sci. diss.]*. Moscow, 2013 (in Russ)
21. *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. DOI: smw-12765
22. *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. DOI: 10.1586/eri.11.33
23. *Abenavoli L., Masarone M., Peta V. et al.* Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(41): 15233–15240. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15233>
24. *Brandman D, Bacchetti P, Ayala CE. et al.* 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. DOI: 10.2337/dc11-1837
25. *Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T. et al.* Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:297–305. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04716.x
26. *Adinolfi LE, Restivo L, Marrone A.* The predictive value of steatosis in hepatitis C virus infection. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;7:205–213. DOI: 10.1586/egh.13.7
27. *Буеверов А. О., Москалева Е. Ю., Белушкина Н. Н., Ивашкин В. Т.* Протективная роль стеатоза гепатоцитов при хронически гепатитах (ХГ) В и С // *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2010. – № 1, прил. 35. – С. 73
Bueverov A. O., Moskaleva E. Yu., Belushkina N. N. et al. Protektivnaya rol' steatoza gepatotsitov pri khronicheskikh gepatitakh В i С [The protective role of hepatocyte steatosis in chronic hepatitis B and C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*, 2010, no. 1(35), pp. 73 (in Russ)
28. *Anisimov V. N.* Metformin for aging and cancer prevention. *Aging*, 2010, Vol. 2, pp. 760–774. DOI: 10.18632/aging.100230
29. *Caldwell S. H., Argo C. K., Al-Osaimi A. M.* Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006, Vol. 40, pp. 61–66. DOI: 10.1097/01.mcg.0000168647.71411.48
30. *Geroldi D., Emanuele E.* Metformin in chronic hepatitis C virus hepatitis: caution needed with sex-based subgroup analysis. *Hepatology*, 2010, Vol. 51. 719 p. DOI: 10.1002/hep.23360