



О. А. Голубовська, О. В. Кулеш
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ

Перебіг хронічного гепатиту С на тлі метаболічних чинників ризику як складових метаболічного синдрому та сучасні підходи до його корекції

Мета — з'ясувати та оцінити ефективність впливу метформіну на динаміку інсулінорезистентності (ІР) та вираженість стеатозу печінки (СП) і проаналізувати їх зв'язок з досягненням швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) та ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) у хворих на хронічний гепатит С (ХГ-С).

Матеріали та методи. У дослідження ввійшло 34 пацієнти зі встановленим діагнозом ХГ-С 3-го генотипу, які отримували стандартну специфічну протівірусну терапію (ПВТ) пегільованими інтерферонами в поєднанні з рибавирином. Хворих поділили на дві групи. Пацієнтам основної групи (n = 18) додатково призначали метформін («Метамін SR» 500 мг, компанія «Кусум Фарм», Україна) у дозі 20 мг/кг маси тіла протягом 24 тиж. До контрольної групи ввійшло 16 пацієнтів з ХГ-С та ІР, які метформін не отримували.

Результати. Використання метформіну в зазначеній дозі зумовлює зменшення вираженості ІР та СП у хворих на ХГ-С 3-го генотипу, що, своєю чергою, позитивно впливає на ефективність стандартної ПВТ шляхом збільшення частоти досягнення ШВВ та РВВ. Також продемонстровано вплив метформіну на зниження індексу маси тіла у хворих із метаболічними розладами, що теж сприяло зменшенню ІР.

Висновки. Метформін — ефективний додатковий компонент ПВТ у пацієнтів з ІР при ХГ-С 3-го генотипу, який значно поліпшує ефективність терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, цироз печінки, стеатоз печінки.

Хронічний гепатит С (ХГ-С) — актуальна проблема сучасної інфектології. Медичне і соціальне значення гепатиту С визначається значним поширенням, прогресивним зростанням захворюваності, різноманітністю клінічних виявів, високою ймовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень. За даними експертних оцінок, у світі вірусом гепатиту С (ВГ-С) інфіковано до 1 млрд осіб, а кількість хворих на ХГ-С становить близько 200 млн. Нині спостерігають пандемію гепатиту С, яка за масштабами та кількістю інфікованих осіб у 4–5 разів перевищує ВІЛ-інфекцію [1, 2].

Відповідно до сучасних уявлень, існує низка чинників, які впливають на природний перебіг ХГ-С та ефективність проведення специфічної протівірусної терапії (ПВТ), а саме: коінфіку-

вання іншими гепатотропними вірусами, різноманітні токсичні чинники, так звані чинники пацієнта (вік, стать, расова приналежність, генетичні особливості), а також генотип вірусу та вірусне навантаження. Однак, незважаючи на велику кількість проведених досліджень, присвячених проблемі ХГ-С, механізми прогресування захворювання, особливо на тлі супутньої патології не лише печінки, а й інших органів і систем, залишаються не до кінця вивченими [16].

Триває активне вивчення чинників, які спричиняють прогресування захворювання в цироз печінки та зменшують ефективність ПВТ, знижуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді.

Серед найбільш значущих чинників, які привертають увагу світової медичної спільноти протягом останніх 20 років, — так званий метаболічний синдром (МС), поширення якого у світі

становить 25–35 %. Ще в 1980 р. M. Henefeld та W. Leonhardt запропонували термін «метаболічний синдром» — симптомокомплекс, що об'єднує абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ) і артеріальну гіпертензію (АГ), в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) з компенсаторною гіперінсулінемією [13]. Досі щодо трактування терміна МС та критеріїв його верифікації не існує єдиної думки, його складові постійно переглядаються та уточнюються.

Заслужовує на увагу визначення низки дефінітивних критеріїв МС, зокрема абдомінального типу ожиріння та ІР. Це має важливе значення з огляду на те, що проблема надлишкової маси тіла та ожиріння є актуальною у більшості країн світу. Так, за даними ВООЗ, ожиріння набуло характеру епідемії та виявляється у близько 30 % населення Європи. ІР розглядають як стан, який характеризується потребою у вищій концентрації інсуліну, ніж у нормі, для реалізації його біологічних ефектів, або як стан, при якому нормальний вміст інсуліну не забезпечує його метаболічної функції [7, 8].

ІР при ХГ-С розглядають не лише як центральну патогенетичну ланку МС. Вважають, що сама по собі НСВ-інфекція спричиняє виникнення ІР. На причинно-наслідковий зв'язок ВГ-С з ІР указує той факт, що частота розвитку ІР у пацієнтів з ХГ-С становить від 30 до 70 %, тоді як поширення ІР — 10–25 % [5, 7].

Загальновизнаним провідним механізмом розвитку ІР є дисбаланс у вмісті адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння — так звана метаболічна інсулінорезистентність, що є центральною патогенетичною ланкою у розвитку низки патологічних станів, які входять до складу МС. У хворих на ХГ-С показано пряму та опосередковану (через прозапальні цитокіни) інгібувальну дію НСВ (переважно при І-му генотипі) на інсуліновий каскад, що призводить до розвитку «вірусної» інсулінорезистентності [13]. Така ІР у комбінації з резистентністю до інсуліну, асоційованою з МС, може прискорювати прогресування порушень вуглеводного обміну аж до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Деякі дослідники вважають ІР та ЦД 2 типу позапечінковими виявами ХГ-С [4, 11]. Підставою для цього є випадки регресу ІР і навіть одужання на тлі успішної ПВТ.

Для визначення рівня інсуліну розроблено і запропоновано багато методів, але більшість фахівців застосовують кількісну характеристику ступеня вираженості ІР, яка визначається індексом НОМА (Homeostatic Model Assessment),

запропонованим D. R. Matthews та співавт. у 1985 р., котрий урахує концентрацію глюкози та вміст інсуліну натще. Індекс НОМА розраховують за формулою: $\text{НОМА} = \frac{\text{інсулін у сироватці крові натще (мкОД/мл)} \cdot \text{глюкоза у плазмі крові натще (ммоль/л)}}{22,5}$.

Що більший індекс НОМА, то нижча чутливість до інсуліну і, відповідно, вища ІР. Цей метод набув популярності через простоту та можливість використання у масштабних епідеміологічних і клінічних дослідженнях для визначення ІР. У здорових осіб величина індексу НОМА не перевищує 2,7.

У 2003 р. Американська асоціація з клінічної ендокринології зарахувала до МС стеатоз печінки (СП) як один з виявів неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [15]. СП серед пацієнтів з ХГ-С виявляють приблизно у половині інфікованих [10]. Раніше припускали, що наявність СП зумовлює її ураження лише у незначній частки індивідів за умови відсутності супутньої патології печінки. Фактично лише у 2 % осіб із загальної популяції наявність гепатостеатозу призводить до формування клінічно значущого захворювання печінки — неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що супроводжується підвищеною активністю амінотрансфераз та прогресуванням до фіброзу/цирозу печінки (у 10–20 % випадків, за даними різних авторів).

Нині вважають, що гепатостеатоз може по-іншому впливати на прогресування патології печінки, зокрема ХГ-С, тому стеатоз не завжди можна розглядати як доброякісний процес та ігнорувати його. Наявність стеатозу необхідно у деяких випадках розглядати як кофактор, здатний впливати на тяжкість перебігу і прогресування захворювання печінки, а також терапевтичні перспективи ведення таких хворих [6, 14]. У хворих з ХГ-С розглядають дві основні форми СП: вірусіндукований та метаболічний. Останній може визначатися при всіх генотипах вірусу і найчастіше розвивається за наявності відомих чинників ризику розвитку НАЖХП, таких як ожиріння, гіперліпідемія, порушення толерантності до глюкози. Виникнення метаболічного стеатозу напряду не пов'язано з ВГ-С, однак наявність цієї патології печінки може асоціюватися з прискореним прогресуванням фіброзу [12].

Друга форма стеатозу у пацієнтів з ХГ-С може виникати внаслідок прямого впливу вірусу, це стосується переважно 3-го генотипу через комплекс взаємодій між core протеїном ВГ-С та гепатоцитом, механізми яких остаточно не вивчено [12, 17]. Цей тип СП також спричиняє швидке прогресування захворювання. Деякі автори ви-

знають роль вірусіндукованого стеатозу як єдиного шляху цитопатичної дії ВГ-С. Інші дослідники показали, що СП при ХГ-С асоціюється з вищою частотою розвитку гепатоцелюлярної карциноми, незалежно від віку, наявності ЦП та лікування інтерферонами.

Асоціація між ВГ-С-інфекцією, СП та ІР як складовими МС та їх вплив як окремо, так і в поєднанні на прогресування розвитку фіброзу/цирозу печінки та ефективність лікування свідчить про необхідність їх виявлення та корекції [7, 9]. Основними методами корекції метаболічних порушень і насамперед ІР у хворих на ХГ-С є медикаментозні (використання лікарських засобів) та немедикаментозні (модифікація способу життя — дієта, фізичне навантаження).

З лікарських засобів для корекції ІР найчастіше використовують метформін — представник класу бігуанідів [18, 19]. Метформін упроваджено в клінічну практику з метою лікування ЦД 2 типу в 1957 р. в Європі і у 1995 р. в США. Нині метформін — найпопулярніший оральний цукрознижувальний препарат в Європі, США та інших країнах (De Fronzo, 2007). Механізм антигіперглікемічної дії метформіну добре вивчено. У численних дослідженнях встановлено, що метформін не впливає на секрецію інсуліну β -клітинами, а володіє екстрапанкреатичною дією. Під впливом метформіну підвищується чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижується глюконеогенез, підвищується глюкогенез у печінці та знижується всмоктування глюкози в кишечнику. Як зарубіжними, так і вітчизняними дослідниками було показано, що у разі тривалого використання метформіну в дозі 1000 мг/добу не менше ніж упродовж 3 міс у пацієнтів з МС без ЦД зменшується маса тіла, обвід талії, нормалізується ліпідний профіль і знижується рівень інсуліну [18, 19]. Щоправда, метформін лише частково знижує ІР, впливаючи переважно на зниження процесів глікогенолізу і гліконеогенезу в печінці, і незначно впливає на ІР, зумовлену м'язовою і жировою тканинами. З огляду на те, що ХГ-С тісно пов'язаний з ІР, розвитком гепатостеатозу та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу як унаслідок метаболічних порушень, так і під впливом вірусіндукованих чинників, що може само по собі зумовлювати розвиток СП та ІР, використання цього препарату у хворих на ХГ-С викликає особливий інтерес.

Мета роботи — з'ясувати та оцінити ефективність впливу метформіну на динаміку ІР та вираженість СП; проаналізувати їх зв'язок з досягненням швидкої та ранньої вірусологічної відповіді у хворих на ХГ-С.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 34 пацієнти з установленим діагнозом ХГ-С 3-го генотипу, які отримували стандартну специфічну ПВТ пегільованими інтерферонами у комбінації з рибавирином.

Хворих розподілили на дві групи: основну — 18 пацієнтів з діагнозом ХГ-С у поєднанні з метаболічними порушеннями (ІР), яким призначали метформін («Метамін SR» 500 мг, «Кусум Фарм», Україна) у дозі 20 мг/кг маси тіла протягом 24 тиж; контрольну — 16 пацієнтів з ХГ-С та ІР, які метформін не отримували. Групи були порівнянними за середнім віком ($(35,7 \pm 1,5)$ року) та співвідношенням статей. Критерієм верифікації діагнозу ХГ-С, окрім клініко-лабораторних ознак, була наявність у крові РНК HCV, визначена методом полімеразної ланцюгової реакції, 3-й генотип.

Наявність ІР оцінювали за допомогою індексу НОМА: ІР діагностували при НОМА > 2 .

Хворим обох груп визначали індекс маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла до квадрата зросту ($\text{кг}/\text{м}^2$). При ІМТ $> 25 \text{ кг}/\text{м}^2$ масу тіла вважають підвищеною, а ІМТ $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ є критерієм ожиріння.

Усім пацієнтам визначали наявність СП за допомогою ультрасонографії. Основними ультрасонографічними ознаками СП є підвищення ехогенності її паренхіми, порушення звукопровідності, яке виявляється феноменом дистального затухання ультразвуку та зниженням візуалізації стінок внутрішньопечінкових судин. Залежно від вираженості цих ознак виділяють незначний, помірний та виражений СП.

Стадію фіброзу печінки діагностували за допомогою ультразвукової діагностики з використанням 3D+PD режиму (патенти України на корисну модель № 32829 від 19.03.2008 р.) [3]. Визначали біохімічні та вірусологічні критерії ефективності терапії. До біохімічних критеріїв належать нормалізація або зниження активності аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) у крові, до вірусологічних — досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ), тобто відсутність РНК HCV на 4-му тижні прийому ПВТ, та ранньої вірусологічної відповіді (РВВ), тобто відсутність РНК HCV на 12-му тижні терапії.

Усі зазначені обстеження проводили до початку дослідження, на 4-му і 12-му тижні лікування.

Для статистичної обробки даних застосовували Microsoft Excel та пакет Statistica. Інтервальні показники наведено у вигляді середнього та стандартної похибки. Перевірку на нормальність розподілу здійснювали за допомогою кри-

терію Шапіро–Уїлка. Для аналізу даних використовували критерій χ^2 та двосторонній точний критерій Фішера. Вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На початку дослідження (скринінг) у пацієнтів основної групи рівень АЛТ дорівнював ($127,9 \pm 16,4$) од./л, АСТ — ($101,3 \pm 10,7$) од./л, у контрольній — відповідно ($154,2 \pm 19,7$) і ($87,7 \pm 8,7$) од./л. У всіх пацієнтів індекс НОМА перевищував 2, що підтверджувало наявність ІР. В основній групі у 12 (66,6 %) хворих відзначено підвищений ІМТ (> 25 кг/м²), у контрольній групі — у 10 (62,5 %). Отже, не в усіх пацієнтів з ІР спостерігалось підвищення ІМТ, багато дослідників пояснюють це тим, що саме ВГ-С є «метаболічним» вірусом і може індукувати розвиток ІР за нормальної і навіть зниженої маси тіла. СП різного ступеня вираженості діагностували практично у більшості пацієнтів як основної (16 (88,8 %)), так і контрольної групи (13 (81,5 %)). У 5 (27,7 %) хворих основної групи виявили незначний СП, у 9 (50 %) — помірний, у 4 (22,2 %) — виражений, у контрольній групі — відповідно у 5 (31,25 %), 9 (56,2 %) і 2 (12,5 %) хворих.

При визначенні стадії фіброзу печінки з'ясували, що у більшості хворих обох груп був фіброз F2–3 — у 10 (55,5 %) хворих основної групи і у 8 (50 %) — контрольної. Фіброз F0–1 діагностовано відповідно у 7 (38,8 %) і 6 (37,5 %), F4 — у 1 (5,55 %) і 2 (12,5 %) пацієнтів.

На 4-му тижні лікування у 17 (94,4 %) пацієнтів основної групи відзначено нормалізацію активності АЛТ ($(27,4 \pm 1,8)$ од./л) та АСТ ($(25,7 \pm 1,6)$ од./л), навіть у хворих з вираженим СП та фіброзом печінки F3–4, на відміну від пацієнтів контрольної групи, де у 9 (56,3 %) хворих

з помірним/вираженим фіброзом та СП зафіксовано зниження активності імінотрансаміназ лише в 1,5–2,0 рази (АЛТ — ($79,4 \pm 10,2$) од./л, АСТ — ($47,5 \pm 4,0$) од./л, незважаючи на прийом стандартної специфічної ПВТ ($p < 0,05$). Із 12 пацієнтів основної групи з підвищеним ІМТ (> 25 кг/м²) у 7 (58,3 %) ІМТ знизився вдвічі, у решти спостерігали нормалізацію ІМТ. У контрольній групі відзначено зменшення ІР, але незначне порівняно з основною групою, в якій лише у 5 (31,25 %) хворих не виявили ІР. За даними літератури, сама по собі класична ПВТ є прикладом не випадкової асоціації між HCV та розвитком ІР. Чутливість до інсуліну може значно і достовірно поліпшуватись у пацієнтів, які досягли кліренсу РНК HCV, на відміну від пацієнтів, у яких зберігається реплікація вірусу, навіть при знижені ІМТ під час проведення специфічної ПВТ. Чутливість до інсуліну у цій групі хворих не змінюється.

Аналіз динаміки вірусного навантаження показав, що ШВВ досягли 12 (66,6 %) пацієнтів основної групи та 7 (43,75 %) — контрольної. Цікаво, що хворі, у яких залишились ІР, виражений СП та фіброз F3–4, не досягли ШВВ. Отримані результати демонструють негативний вплив ІР, СП та цирозу печінки на частоту досягнення ШВВ, що збігається з даними світової літератури.

Суттєвої динаміки СП та фіброзу печінки під час проведення УЗД на 4-му тижні лікування не виявлено.

На 12-му тижні лікування всі хворі основної групи досягли біохімічної ремісії, тобто у них нормалізувалась активність трансаміназ (АЛТ — ($24,4 \pm 1,8$) од./л, АСТ — ($24,2 \pm 1,8$) од./л ($p < 0,05$), на відміну від пацієнтів контрольної групи, в якій біохімічної ремісії досягли лише 11 (68,75 %) хворих (АЛТ — ($39,8 \pm 5,2$) од./л, АСТ — ($35,1 \pm 4,3$) од./л (рисунк). У 17 (94,4 %) хворих

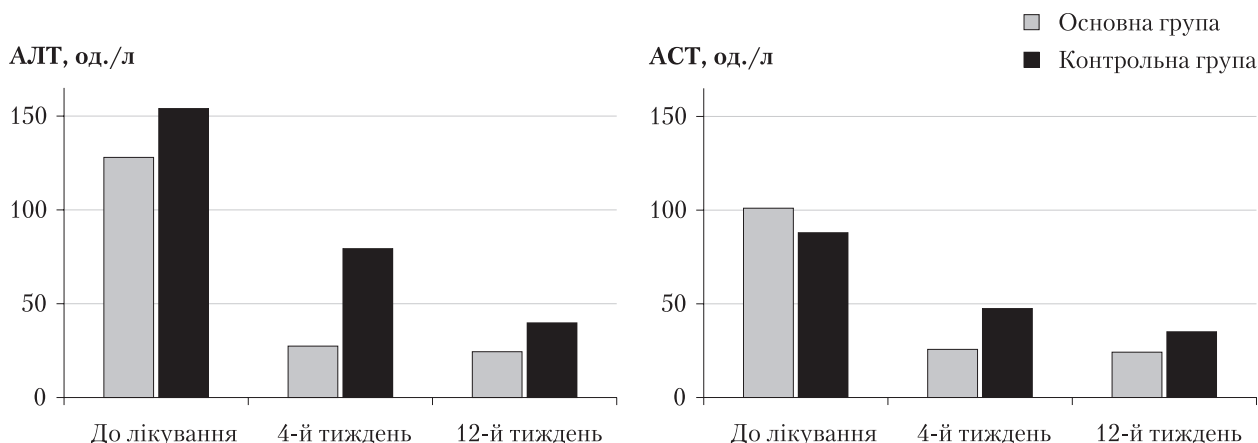


Рисунок. Динаміка АЛТ і АСТ на тлі ПВТ з метформіном та без нього

хворих основної групи індекс НОМА знизився менше ніж до 2 порівняно з пацієнтами контрольної групи, в якій ІР не виявлено у 10 (62,5 %) осіб ($p < 0,05$). У 5 (41,7 %) хворих основної групи відзначено нормалізацію ІМТ, у решти хворих ІМТ знизився більше ніж у 2,5 разу. У контрольній групі лише у 3 (30 %) хворих спостерігали нормалізацію ІМТ ($\leq 25 \text{ кг/м}^2$), у 5 (50 %) — відзначено зниження ІМТ удвічі. РВВ досягли всі хворі основної групи, тоді як у контрольній — 13 (81,25 %).

Оцінка динаміки СП за допомогою ультрасонографічного методу діагностики у пацієнтів основної групи виявила зменшення вираженості дистального затухання УЗ та поліпшення візуалізації стінок внутрішньопечінкових судин, ехогенність паренхіми печінки залишилася без змін. У 13 (72,2 %) хворих основної групи СП розцінили як незначний/помірний, у 11 (68,5 %) хворих контрольної — як помірний/виражений. Суттєвої динаміки фіброзу печінки в обох групах не виявили.

Висновки

ІР є частим і характерним супутником ХГ-С, незалежно від наявності МС та його основної складової — надлишкової маси тіла, що засвідчує зв'язок між НСВ-інфекцією та розвитком толерантності до глюкози. Отримані результати дають підставу стверджувати, що ВГ-С є «метаболічним» вірусом, який здатний індукувати розвиток ІР за нормальної і навіть зниженої маси тіла незалежно від наявності метаболічних чинників.

Прийом метформіну сприяє зниженню маси тіла при надлишковій вазі на тлі ХГ-С, тим самим зменшуючи вираженість метаболічних розладів (ІР) у цієї категорії пацієнтів, а також підвищенню частоти досягнення ШВВ, РВВ та біохімічної ремісії. Виявлено позитивний вплив метформіну на СП, зокрема зменшення його вираженості за даними ультрасонографії.

Таким чином, метформін є ефективним як додатковий компонент ПВТ у пацієнтів з ІР при ХГ-С 3-го генотипу, значно поліпшуючи її ефективність.

Список літератури

1. Возіанова Ж.І., Корчинський М.Ч. Хронічні вірусні гепатити // Журн. практ. лікаря. — 2002. — № 6. — С. 7—14.
2. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. и др. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине // Профилактика медицины (епидемиологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби). — 2011. — № 1 (13). — С. 9—18.
3. Патент № 32829 України, (51) МПК А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний гепатит С / Голубовська О.А.; заявник та патентовласник НМУ ім. О.О. Богомольця. — u200803500; заявл. 19.03.08; опубл. 26.05.08, Бюл. № 10.
4. Хафисова О.О., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С Пег-ИФН α 2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью // Вестн. РУДН, серия «Медицина». — 2011. — № 2. — С. 47—55.
5. Abdel-Azziz M. Y., Zalata K. R., El-Bendary M. M. Insulin resistance and liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection // Arab. J. Gastroenterol. — 2010. — 11. — P. 30—34.
6. Amacher D.E., Chalasani N. Drug-induced hepatic steatosis // Thieme E-Journals-Seminars in Liver Disease. — 2014. — 34 (02). — P. 205—214.
7. Arrese M., Riquelme A., Soza A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications // Ann. hepatol. — 2010. — Vol. 9, suppl. 1. — P. S112—S118.
8. Bressler L., Guindi M., Tomlinson G., Heathcote J. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C // Hepatology. — 2003. — Vol. 38, N 3. — P. 639—644.
9. Bugianesi E., Marchesini G., Gentilecore 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, N 6. — P. 1648—1655.
10. Cross T.J., Quaglia A., Hughes S. et al. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection // J. Viral. Hepatol. — 2009. — Vol. 16, N 7. — P. 492—499.
11. Elmakhzangy H. I., Mohammed R. H. A. Hepatitis C virus infection and Coronary arteriosclerosis: the growing evidences // Br. J. Med. Res. — 2014. — Vol. 4, N 36. — P. 5715—5728.
12. Hezode C., Roudot-Thoraval F., Zafrani E.S. et al. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections // J. Viral. Hepat. — 2004. — Vol. 11, N 5. — P. 455—458.
13. Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Med. — 2011. — Vol. 9. — Art. 48.
14. Kostandi I., Bahgat M., Zayed N., Rashed L. Assessment of insulin resistance and insulin growth factor-1 in Egyptian patients with chronic hepatitis C // Open J. Endocrin. Metab. Dis. — 2011. — Vol. 1, N 1. — P. 1—8.
15. Lee J., Chung D.S., Kang J.H., Yu B.Y. Comparison of visceral fat and liver fat as risk factors of metabolic syndrome // J. Korean Med. Sci. — 2012. — 27. — P. 184—189.
16. Persico M., Iolascon A. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases // World J. Gastroenterol. — 2010. — 16 (10). — P. 1171—1176.
17. Qiang G., Jhaveri R. Lipid droplet binding of hepatitis C virus core protein genotype 3 // ISRN Gastroenterology. — 2012. — Vol. 2012. — P. 7.
18. Sharifi A.H., Mohammadi M., Fakhrazadeh E. et al. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial // Middle East J. Dig. Dis. — 2014. — Vol. 6, N 1. — P. 13—17.
19. Yu J.W., Sun L.J., Zhao Y.H. et al. 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. — Vol. 16, N 6. — P. 436—441.

О. А. Голубовская, О. В. Кулеш

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Течение хронического гепатита С на фоне метаболических факторов риска как составляющих метаболического синдрома и современные подходы к его коррекции

Цель — выяснить и оценить эффективность влияния метформина на динамику инсулинорезистентности (ИР) и выраженности стеатоза печени (СП) и проанализировать их связь с достижением скорого вирусологического ответа (СВО) и раннего вирусологического ответа (РВО) у больных хроническим гепатитом С (ХГ-С).

Материалы и методы. В исследование вошло 34 пациента с установленным диагнозом ХГ-С 3-го генотипа, получавших стандартную специфическую противовирусную терапию (ПВТ) пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином. Больных разделили на две группы. Пациентам основной группы (n = 18) дополнительно назначали метформин («Метамин SR» 500 мг, компания «Кусум Фарм», Украина) в дозе 20 мг/кг массы тела в течение 24 нед. В контрольную группу вошло 16 пациентов с ХГ-С и ИР, которые метформин не получали.

Результаты. Использование метформина в указанной дозе способствует уменьшению выраженности ИР и СП у больных ХГ-С 3-го генотипа, что, в свою очередь, положительно влияет на эффективность стандартной ПВТ путем увеличения частоты достижения СВО и РВО. Также продемонстрировано влияние метформина на снижение индекса массы тела у больных с метаболическими расстройствами, что также способствовало уменьшению ИР.

Выводы. Метформин — эффективный дополнительный компонент ПВТ у пациентов с ИР при ХГ-С 3-го генотипа, который значительно улучшает эффективность терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, метаболический синдром, цирроз печени, стеатоз печени.

О. А. Golubovskaya, O. V. Kulrsh

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

The course of chronic hepatitis C against the background metabolic risk factors as the components of metabolic syndrome and modern approaches to its correction

Objective — to clarify and assess the efficacy of metformin on the dynamics of insulin resistance (IR) and intensity of hepatic steatosis (HS) and to analyze their relationship with the gaining of the rapid virusological response (RVR) and early virusological response (EVR) in patients with chronic hepatitis C (ChHC).

Materials and methods. The trial involved 34 patients with the established diagnosis ChHC of 3rd genotype, who received standard specific antiviral therapy (AVT) with pegylated interferon in combination with ribavirin. All patients were allocated in two groups. The patients of the basic groups (n = 18) were additionally administered metformin (*Metformin SR* 500 mg, manufacturer *Kusum Pharm*, Ukraine) in a dose of 20 mg/kg of body weight during 24 weeks. The control group involved 16 patients with ChHC and IR, who did not receive metformin.

Results. The use of metformin in the above stated dose promoted the decrease of the IR and HS intensity in patients with ChHC of 3rd genotype, that in turn, positively influenced on the efficacy of the standard AVT by means of the increase of the incidence of RVR and EVR. Moreover, the effects of metformin has been demonstrated in terms of the decrease of body mass index in patients with metabolic disorders, that promoted the IR decrease as well.

Conclusions. Metformin appeared to be an effective additional AVT component in patients with IR at ChHC of 3rd genotype, which considerably improves therapy efficacy.

Key words: chronic hepatitis C, insulin resistance, hepatic cirrhosis, metabolic syndrome, hepatic steatosis.



Контактна інформація

Голубовська Ольга Анатоліївна, д. мед. н., зав. кафедри
04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 107

Стаття надійшла до редакції 14 жовтня 2014 р.