

УДК: 616.36-002.2-022.7:578.891]:[577.175.722:57.017.4]-085

## Медикаментозна корекція інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С з 3 генотипом

О.В. Кулеш

## Drug correction of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C genotype 3

O.V. Kuliesh

*Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ***Ключові слова:** хронічний гепатит С, інсулінорезистентність, метформін, стеатоз печінки

### Вступ

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається найактуальнішою проблемою сучасної інфектології, що обумовлено швидкими темпами поширення, високим ризиком формування цирозу печінки (ЦП) й гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1]. Так, за останніми даними ВООЗ близько 170-200 мільйонів людей в світі інфіковані вірусом гепатиту С (HCV), та 2-3 мільйони щорічно виявляються новоінфікованими. Ці невтішні показники продовжують зростати, і така тенденція збережеться протягом найближчих десятиліть.

Продовжується активне вивчення факторів, які впливають не тільки на природній перебіг ХГС, а й сприяють прогресуванню захворювання та зменшують ефективність специфічної противірусної терапії (ПВТ), знижуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [1, 2]. Серед найбільш вагомих факторів, який привертає до себе увагу всієї світової медичної спільноти протягом останніх 20 років, є так званий «метаболічний синдром», розповсюдженість якого у світі сягає 25-35% [3, 4].

Ще в 1980 році M. Henefeld та W. Leonhardt запропонували термін «метаболічний синдром», який розглядався як симптомокомплекс, що включає абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, низький рівень холе-

стерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ) і артеріальну гіпертензію (АГ), в основі якого лежить інсулінорезистентність (ІР) з компенсаторною гіперінсулінемією [4]. З того часу пройшло багато років, але щодо терміну «метаболічний синдром» та критеріїв його верифікації досі не існує єдиної позиції, його складові постійно переглядаються та уточнюються. Так, в 2003 р. Американська асоціація по клінічній ендокринології віднесла до МС, й неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [5]. Проте заслуговує на увагу визначення ряду дефінізуючих критеріїв МС, зокрема абдомінальний тип ожиріння та ІР [6, 7, 8, 9]. ІР розглядають як стан, який характеризується потребою в більш високій концентрації інсуліну, ніж при нормі, для реалізації його біологічних ефектів, або як стан, при якому нормальний вміст інсуліну не забезпечує його метаболічної функції [10, 11]. Для визначення рівня інсуліну розроблено і запропоновано багато методів, але більшість спеціалістів визнають кількісну характеристику ступеню вираженості ІР, яка визначається НОМА-індексом (НОМА — Homeostatic Model Assessment), запропонований Matthews D.R. та співавторами у

201601, Україна, Київ, бульвар Шевченка, 13  
e-mal ntu@ntu.edu.ua

1985 р., при якому беруться до уваги концентрація глюкози та вміст інсуліну натще. Індекс НОМА розраховується за формулою: інсулін сироватки натще (мкОД/мл) × глюкоза плазми натще (ммоль/л) / 22,5. Чим вище індекс НОМА, тим нижча чутливість до інсуліну і, відповідно, вища ІР [12, 13]. Цей метод завоював прихильність багатьох дослідників своєю простотою і можливістю використання в широкомасштабних епідеміологічних та клінічних дослідженнях для визначення ІР [13]. У здорових людей НОМА-індекс не перевищує 2,7 [14].

За останні декілька років накопичилось достатньо доказів про взаємозв'язок ІР та вірусом гепатиту С (ВГС), які підтверджують прямий вплив ВГС на метаболізм глюкози [15,16,17]. Так, встановлена вища частота розвитку ЦД 2 типу у хворих з НСV-асоційованим цирозом печінки в порівнянні з хворими цирозом печінки іншої етіології [16]. При ХГС, навіть за відсутності метаболічних факторів ризику, вже на ранніх стадіях процесу, реплікація НСV може індукувати ІР. З'ясовано, що ВГС може прямо втручатися в інсуліновий сигнальний каскад [18]. У своїх роботах Nui et al показали, що пацієнти зі ступенем фіброзу F 0-1 мали вірогідно більш високі показники НОМА –ІР, порівняно з добровольцями, які були співставлені за статтю, віком, індексом маси тіла (ІМТ) та товщиною жирової складки [19,20]. На теперішній час продовжується активне вивчення, як впливу окремих генотипів НСV-інфекції, так і вірусного навантаження на розвиток ІР, але ці питання потребують подальших більш детальних досліджень [20,21]. Також суперечливим та до кінця не з'ясованим залишається питання, чи призводить активна реплікація ВГС напряму до ІР, чи, навпаки гіперінсулінемія посилює реплікацію вірусу. В свою чергу ІР визнана незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС [20, 21]. Ряд дослідників вважають, що виражений фіброз печінки асоціюється з ІР незалежно навіть від наявності стеатозу печінки [22]. Хоча останній, також відноситься до факторів, що прискорюють розвиток фіброзу/цирозу печінки і негативно впливає на досягнення СВВ при проведенні специфічної ПВТ. Отже, ІР може бути як наслідком безпосереднього впливу НСV через прямі вірус-залежні механізми, так і результатом активації запальної відповіді шляхом посилення продукції прозапальних цитокінів. Ці порушення можуть накладатись на вже існуючі метаболічні фактори ризику, призводячи до розвитку гепатостеатозу та ЦД 2 типу, який є частим супутником при ХГС, а надалі, й до розвитку фіброзу/цирозу печінки, як заключної стадії захворювання. [18, 23, 24]. Саме тому, особливої уваги заслуговує корекція метаболічних розладів, в першу чергу ІР у хворих на ХГС, шляхом призначення медикаментозних (використання лікарських засобів) та не медикаментозних (модифікація способу життя-дієта, фізичне навантаження) методів корекції ІР.

Серед лікарських засобів для корекції ІР найбільш широко використовується метформін – представ-

ник класу бігуанідів. Метформін був введений в клінічну практику в 1957 р. з метою лікування ЦД 2 типу в Європі, і у 1995р. в США. На теперішній час метформін являється найбільш популярним оральним цукорознижуючим препаратом в Європі, США та інших країнах (De Fronzo R.A. 2007). Механізм антигіперглікемічної дії метформіну досить добре вивчений. У численних дослідженнях встановлено, що метформін не впливає на секрецію інсуліну β-клітинами, а володіє екстра панкреатичною дією. Під впливом метформіну підвищується чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижується глюконеогенез, підвищується глюкогенез у печінці та знижується всмоктування глюкози в кишечнику. В ряді робіт, як зарубіжних так і вітчизняних дослідників було показано, що при тривалому використанні метформіну в дозі 1000 мг/добу, не менше 3-х міс. у пацієнтів з МС без ЦД зменшується маса тіла, об'єм талії, нормалізується ліпідний профіль і знижується рівень інсуліну [24,25]. 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. Враховуючи, що ХГС тісно пов'язаний з ІР, розвитком гепатостеатозу та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, як в наслідок метаболічних порушень, так і вірус-обумовленими факторами, що може самостійно обумовлювати розвиток стеатозу печінки (СП) та ІР, використання цих препаратів набуває особливого інтересу у хворих на ХГС.

## Мета роботи

Метою нашої роботи було з'ясувати та оцінити ефективність впливу метформіну на динаміку ІР та проаналізувати її зв'язок з досягненням швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) та ранньої вірусологічної відповіді (РВВ) у хворих на ХГС.

## Матеріал та методи

У дослідження увійшло 34 пацієнта з встановленим діагнозом ХГС, 3 генотип, які отримували стандартну специфічну ПВТ; пегельованими інтерферонами в поєднанні з рибавирином. Всі хворі були розділені на дві групи. Основну групу склали 18 пацієнтів з діагнозом ХГС в поєднанні з метаболічними розладами, а саме, з ІР, яким призначався метформін в дозі 20 мг/кг маси тіла, протягом 24 тижнів. До контрольної групи увійшло 16 пацієнтів з ХГС та ІР, які метформін не отримували. Групи були співставлені за віком ( $35,7 \pm 1,5$ ) та статтю. Критерієм верифікації діагнозу ХГС, окрім клініко-лабораторних ознак, була наявність в крові RNA НСV визначена методом PCR, з визначенням 3 генотипом. Наявність ІР оцінювали за допомогою НОМА-індексу (НОМА-ІР): рівень інсуліну натще (МО/мл) × рівень глюкози натще (ммоль/л) / 22,5. ІР діагностували при індексі НОМА >2. Хворим

обох груп визначали ІМТ, як співвідношення маси тіла до зросту (кг/м<sup>2</sup>). ІМТ > 25 кг/м<sup>2</sup>, вважається підвищеним, а ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup>, розцінюється як ожиріння. Також всім пацієнтам визначали наявність СП, який діагностували за допомогою ультрасонографічного методу діагностики. Основними ультрасонографічними ознаками СП вважається підвищення ехогенності її паренхіми, порушення звукопровідності, яке проявляється феноменом дистального затухання УЗ та зниження візуалізації стінок внутрішньопечінкових судин. В залежності від вираженості цих ознак, виділяють; незначний, помірний та виражений СП. Стадію фіброзу печінки визначали за допомогою ультразвукової діагностики з використанням 3D+PD режиму (патенти України на корисну модель № 32830 від 19.03.2008). Визначали біохімічні та вірусологічні критерії ефективності терапії, до біохімічних критеріїв відносили, нормалізацію або зниження активності алат і асат в біохімічному дослідженні крові, відповідно, до вірусологічних критеріїв – досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ), тобто, відсутність RNA HCV на 4-му тижні прийому ПВТ, та ранньої вірусологічної відповіді (РВВ), відсутність RNA HCV на 12-му тижні терапії. Всі вище перелічені обстеження пацієнтів проводились перед початком дослідження, на 4, 12-му тижнях лікування.

Для статистичної обробки даних застосовували Microsoft Excel та пакет Statistica. Інтервальні показники представлені у вигляді «середнє ± стандартна помилка». Перевірка на нормальність розподілу здійснювалася за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для аналізу даних використовували критерій  $\chi^2$  – квадрат та двосторонній точний критерій Фішера. Значущими у всіх випадках вважалися відмінності при  $p < 0,05$ .

## Результати та обговорення

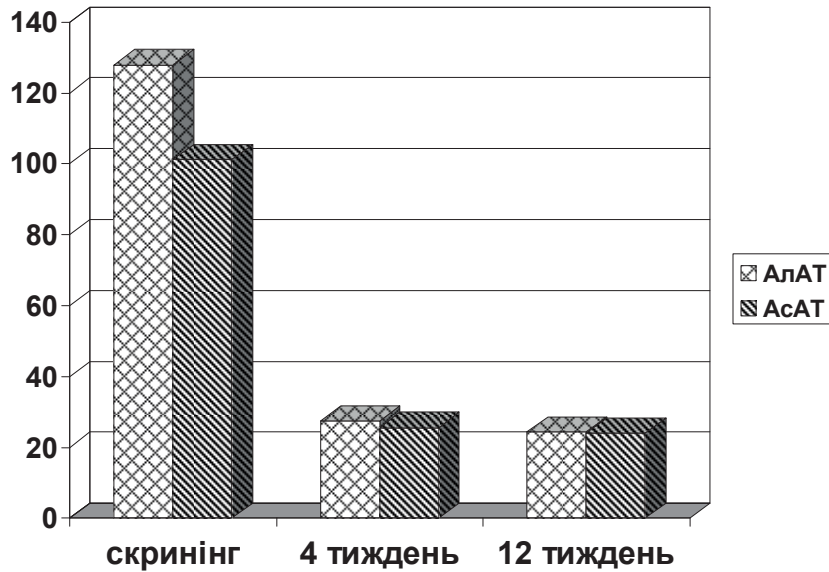
На початку дослідження (скринінг) у пацієнтів, як основної так і контрольної групи відмічались показники активності трансаминаз, Алат- 127,9 ± 16,4 Од/л і АсАТ- 101,3 ± 10,7 Од/л в основній групі, а в контрольній групі Алат- 154,2 ± 19,7 Од/л, АсАТ- 87,7 ± 8,7 Од/л. У всіх пацієнтів відмічався НОМА-ІР > 2, що підтверджувало наявність ІР. В основній групі у 12 (66,6%) хворих відмічався підвищений ІМТ (> 25 кг/м<sup>2</sup>), в контрольній групі, у 10 (62,5%). Як бачимо, не у всіх пацієнтів з ІР спостерігалось підвищення ІМТ, це пояснюється багатьма дослідниками тим, що саме ВГС являється «метаболічним» вірусом і може індукувати розвиток ІР при нормальній і навіть зниженій масі тіла [20,22,26]. СП різного ступеня вираженості діагностували практично у всіх пацієнтів, як основної, так і контрольної групи, у 16 (88,8%) хворих і у 13 (81,5%) відповідно. У 5 (27,7%) хворих основної групи виявили незначний СП, у 9 (50%) – помірний, а у 4 (22,2%) пацієнтів розцінили, як виражений. Практично однаковий розподіл вия-

вився і в контрольній групі, де помірно виражений СП визначався у більше ніж половини хворих – 9 (56,2%), незначний, діагностовано у 5 (31,25%) хворих, і виражений у 2 (12,5%). При визначенні стадії фіброзу печінки, з'ясувалось, що у більшості хворих обох груп визначався фіброз F2-3. Так, у 10 (55,5%) хворих основної групи і у 8 (50%), контрольної групи. Фіброз F1-2 діагностовано у 7 (38,8%) пацієнтів основної групи, а в контрольній групі у 6 (37,5%). Як в основній, так і контрольній групі виявили фіброз печінки F 3-4 у 1 (5,55%) пацієнта основної групи та у 2 (12,5%), контрольної групи.

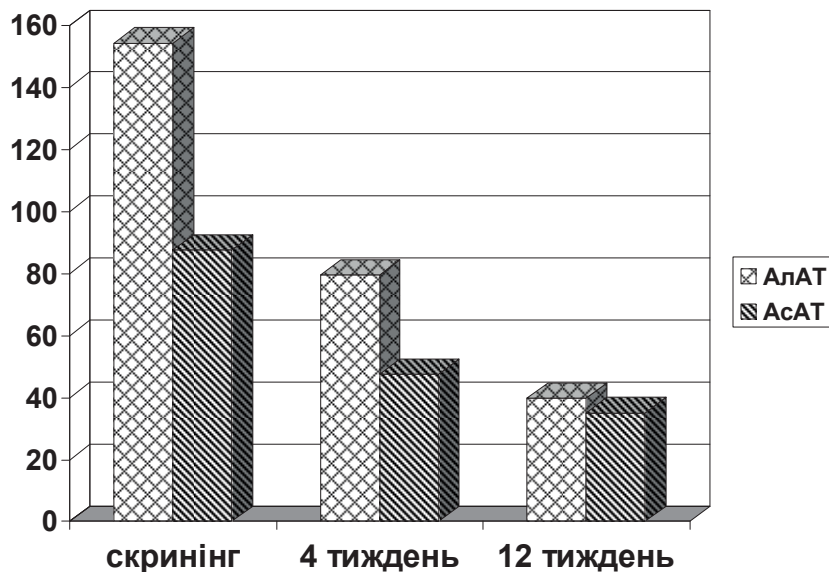
На 4-му тижні лікування і спостереження виявилось, що майже у всіх 17 (94,4%) пацієнтів основної групи відмічається нормалізація активності, Алат – 27,4 ± 1,8 Од/л та АсАТ – 25,7 ± 1,6 Од/л, навіть у хворих з вираженим СП та фіброзом печінки F 3-4, на відміну від пацієнтів контрольної групи, де у 9 (56,3%) хворих з помірно/вираженим фіброзом та СП відмічається зниження активності трансаминаз лише в 1,5-2 рази, і становить, Алат- 79,4 ± 10,2 Од/л, АсАТ- 47,5 ± 4,0 Од/л, незважаючи на прийом стандартної специфічної ПВТ. ( $p < 0,05$ ) Більш того, у більшості пацієнтів основної групи з підвищеним ІМТ (> 25 кг/м<sup>2</sup>) відмічалось зниження або нормалізація ІМТ ( $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>), тобто з 12-ти пацієнтів, що мали підвищений ІМТ, у 3 (25,0%) відмічається нормалізація ІМТ, а у 7 (58,3%), ІМТ знизився в два рази. На відміну від пацієнтів з підвищеним ІМТ, контрольної групи, де лише у 1 (10,0%) хворого зафіксована нормалізація ІМТ, і у 4 (40,0%) хворих спостерігалось зниження ІМТ, лише, в 1,5 рази, що з найбільшою вірогідністю пов'язано з інтерферонотерапією, так як практично всі пацієнти відмічають помірне схуднення ( $p > 0,05$ ).

При визначенні НОМА – ІР в основній та в контрольній групах, виявилось, що у 9 (50,0%) хворих основної групи, ІР значно зменшилась, в більшості за рахунок нормалізації глікемічного профілю, але у частини пацієнтів, й за рахунок зменшення рівня інсуліну. В контрольній групі також відмічалось зменшення ІР, але незначне в порівнянні з основною групою, де лише у 5 (31,25%) хворих не виявили ІР на 4-му тижні лікування. Так, за даними літератури, сама по собі класична ПВТ є прикладом невинуватої асоціації між HCV та розвитком ІР [23]. Чутливість до інсуліну може значно і достовірно покращуватись у пацієнтів які досягнули кліренсу RNA HCV, на відміну від пацієнтів у яких зберігається реплікація вірусу, навіть при зниженій ІМТ під час проведення специфічної ПВТ, чутливість до інсуліну у цій групі хворих не змінюється [21,23].

Проаналізувавши динаміки вірусного навантаження, виявилось, що ШВВ досягли 12 (66,6%) пацієнтів основної групи, та 7 (43,75%), контрольної групи. Цікаво, що саме хворі у яких залишилась ІР, виражений СП та фіброз (F3-4), й не досягли ШВВ. Отримані показники демонструють негативний вплив ІР, СП та «продвинутого» фіброзу на частоту досягнення ШВВ, що в цілому збігається з даними



**Мал 1** Динаміка АлАТ, АсАТ на фоні ПВТ з метформіном



**Мал 2** Динаміка АлАТ, АсАТ на фоні ПВТ без метформіну

світової літератури.

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

На 12-му тижні лікування і спостереження всі 18 (100%) хворих основної групи досягли біохімічної ремісії, тобто нормалізувалась активність трансаміназ, алат-  $24,4 \pm 1,8$  Од/л, асат -  $24,2 \pm 1,8$  Од/л ( $p < 0,05$ ), на відміну від пацієнтів контрольної групи, де біохімічної ремісії досягли лише 11 (68,75%) хворих, відповідно алат-  $39,8 \pm 5,2$  Од/л, асат -  $35,1 \pm 4,3$  Од/л. При визначенні ІР в обох гру-

пах виявилось, у 17 (94,4%) хворих основної групи ІР не відмічалась, тобто НОМА -  $IR \leq 2$ , порівняно з пацієнтами контрольної групи, де ІР не визначалась у 10 (62,5%) хворих на 12-му тижні лікування ( $p < 0,05$ ). Що стосується ІМТ; у 5 (41,7%) хворих основної групи відмічено нормалізацію ІМТ, у інших 7 (58,3%) хворих основної групи ІМТ знизився більше ніж в 2,5 рази, порівняно з пацієнтами контрольної групи, де лише у 3 (30%) хворих спостерігалась нормалізація ІМТ ( $\leq 25$  кг/м<sup>2</sup>), і у 5 (50%) хворих відмічалось зниження ІМТ в 2 рази, у хворих, які залишились, ІМТ практично не змінився. Цікавим

виявилась, що РВВ досягли всі хворі основної групи, на відміну від пацієнтів контрольної групи, де РВВ досягли 13 (81,5%), у 3 (18,75%) – виявлялось RNA HCV методом PCR.

Більш того, оцінюючи динаміку СП за допомогою ультрасонографічного методу діагностики у пацієнтів основної групи виявлялось зменшення виваженості дистального затухання УЗ та покращення візуалізації стінок внутрішньопечінкових судин, ехогенність паренхіми печінки залишилась попередньою. Більшості, 13 (72,2%) хворим основної групи СП розцінили, як незначний/помірний, на відміну від 11(68,5%) хворих контрольної групи, яким діагностували СП, як помірний/виражений. Суттєвої динаміки фіброзу печінки в обох групах не виявили.

Висновки: ІР є частим, та навіть, характерним супутником ХГС, незалежно від наявності метаболічного синдрому та його основної складової, такої, як надмірна вага, що засвідчує зв'язок між НСВ – інфекцією та розвитком толерантності до глюкози. Отримані результати дозволяють стверджувати, що ВГС являється «метаболічним» вірусом, який здатен індукувати розвиток ІР при нормальній і навіть зниженій масі тіла незалежно від наявності метаболічних факторів. Більш того, прийом метформіну приводить до зниження маси тіла при надмірній вазі на фоні ХГС, тим самим зменшуючи вираженість метаболічних розладів, а саме ІР, у даної категорії пацієнтів, приводячи до підвищення частоти досягнення ШВВ, РВВ та біохімічної ремісії. Виявився позитивний вплив метформіну, при тривалому прийомі, й на СП, призводячи до зменшення його вираженості за даними ультрасонографічного методу діагностики. Підсумовуючи все вище зазначене, є підстави стверджувати, що метформін виявився ефективним в якості додаткового компонента ПВТ у пацієнтів з ІР при ХГС 3 генотипі, значно покращуючи її ефективність, що також співпадає з даними ряду дослідників [27].

### Література

1. Вірусні гепатити і рак печінки / [Андрейчин М. А., Дрижак В. І., Рябоконь О. В., Копча В. С.] – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Епідеміологічні аспекти проблеми хронічного гепатиту С / А. Л. Гураль, Т. А. Сергеева, В. Ф. Марієвський [та ін.] // Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: матеріали наук.- практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 26-27 квітня 2007 р., м. Донецьк. – Донецьк, 2007. – С. 31-32.
3. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China / W. P. Jia, K.S. Xiang, L. Chen [et al.] // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3. – P. 157-165.
4. Hanefeld M. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective / M. Hanefeld, C. Kobler // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitat.* – 2002. – Vol. 96. – P. 183-188.
5. ACE/AACE Rapid Response Ad Hoc Committee. American College of Endocrinology / American Association of Clinical Endocrinologists: Reaffirmation of the 2003 ACE Insulin Resistance Syndrome (IRS) Position Statement // [www.aace.com/pub/pdf/guidelines/IRSStatement.pdf](http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/IRSStatement.pdf)
6. Маньковський Б. Н. Метаболічний синдром – самостійне захворювання чи сукупність симптомів? / Б. Н. Маньковський // *Терапія. Український медичний вісник.* – 2007. – №4. – С. 29-31.
7. Фадеєнко Г. А. Роль ожиріння як компонента метаболічного синдрому в виникненні і прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки / Г. А. Фадеєнко, К. А. Просолєнко, Е. В. Колеснікова

// *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – № 2 (40). – С. 4-10.

8. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome / B. Balkau, M. A. Charles, T. Drivsholm [et al.] // *Diab. Metab.* – 2002. – Vol. 28. – P. 364-376.

9. Ford E. S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults / E. S. Ford, W. H. Giles, W. H. Dietz // *JAMA.* – 2002. – Vol. 287. – P. 356-359.

10. Bugianesi E. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / E. Bugianesi, A. J. McCollough, G. Marchesini // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 987-1000.

11. Дуболазова Ю. В. Стеатоз печінки при хронічному гепатиті С: дві причини – два рішення / Ю. В. Дуболазова, А. О. Буєверов // *Російське медичне вісник.* – 2008. – Том XIII, № 3. – С. 3-10.

12. Ferrannini E., Mari A. How to measure insulin sensitivity // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16. – P. 895-906.

13. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostatic model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man // *Diabetologia.* – 1985. – 28. – 412-19.

14. Haffner, S.M., Seppo, L., Ronnema, T. et al. (1998) Mortality from coronary heart disease in subjects with Type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 339: 229-234.

15. Gutiérrez-Grobo Y, Ponciano-Rodríguez G, Méndez-Sánchez N. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms.

16. Allison M., Wreggitt T., Palmer C. et al Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J. Hepatology*, 1994, 21, 1135-1139

17. Gray A., Wreggitt T., Stratton I.M. et al. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests // *Diabet. Med.* – 1995. – 12. – 244-49.

18. Romero-Gomez M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis and non-response / M. Romeo-Gomez // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2006. – Vol. 98 (8). – P. 605-615

19. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi, T. Yoshida, M. Harada [et al.] // *Am. J. Patol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 1499-1508

20. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and fibrosis progression / J. M. Hui, A. Sud, G. C. Farrell [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1695-1704

21. Ratziu V. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C / V. Ratziu, M. Munteanu // *J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1049-1055.

22. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV-RNA level, and liver fibrosis / R. Moucar, T. Asselah, D. Cazals-Hatem [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 416-423.

23. Никитин П.Г. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? / П. Г. Никитин, П.О. Богомолов // *Фармацевт.* – 2007. – №2. – С.15-19.

24. Дедов П.П., Бутрова С.А., Мищенко Б.П., Дзгоева Ф.Х. (2000) Применение метформина (сиофора) у больных с абдоминальным типом ожирения. *Проблемы эндокринологии*, 5: 25-29.

25. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Косматова О.В., Хадипаша А.А., Киселева Н.В. Органов Р.Г. (2003) Перспективы коррекции проявлений метаболічного синдрому: влияние сочетанной гипотензивной и липидомодулирующей терапии на уровень суммарного коронарного риска и тканевую инсулинорезистентность. *Кардиология*, 3: 13-19

26. Mehta S.H., Brancati F.L., Sulikowski M.S., Strathdee S.A., Thomas D.L. // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – 133(8). – P. 592-9.

27. Богомолов П.О., Буєверов А.О., Кузьмина А.С., Маїцевич М.В. Влияние метформина на эффективность ПВТ у больных хроническим гепатитом С с 3 генотипом вируса (предварительные результаты). *Рус. Журн. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии* №4, 2010, с 32-38

## Медикаментозная коррекция инсулинорезистентности у больных хроническим гепатитом С с 3 генотипом

*О.В. Кулеш*

В статье идет речь об ИР, которая является основной составляющей метаболического синдрома на фоне ХГС. Рассказывается о способах определения ИР, ее связь с ВГС. Значительное внимание уделяется медикаментозному способу коррекции ИР, а именно, использованию метформина у больных с ИР и ХГС 3 генотипом. Показано положительное влияние метформина на достижение, как биохимического, так и вирусологического ответов, увеличивая частоту получения БВО и РВО, положительно влияя на СП, тем самым повышая эффективность стандартной ПВТ. Также было продемонстрировано влияние метформина на снижение ИМТ у больных с метаболическими расстройствами, что в свою очередь приводило к уменьшению ИР.

## Медикаментозна корекція інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С з 3 генотипом

*О.В. Кулеш*

В статті йдеться мова про ИР, яка є основною складовою метаболического синдрому на фоні ХГС. Розповідається про способи визначення ИР, її зв'язок з ВГС. Значна увага приділяється медикаментозному способу корекції ИР, а саме, використанню метформіну у хворих з ИР та ХГС 3 генотипом. Показаний позитивний вплив метформіну на досягнення, як біохімічної, так і вірусологічної відповіді, збільшуючи частоту отримання ШВВ та РВВ, позитивно впливаючи на СП, тим самим підвищуючи ефективність стандартної ПВТ. Також було продемонстровано вплив метформіну на зниження ИМТ у хворих з метаболическими розладами, що в свою чергу приводило до зменшення ИР.

## Drug correction of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C genotype 3

*О.В. Kuliesh*

The article deals with a chronic hepatitis C (CHC), its relevance, the spread and impact. The most recent WHO statistics say that about 170-200 million people worldwide are infected with hepatitis C virus (HCV), and 2.3 million are infected each year. The search of factors which may influence the natural progress of CHC, accelerate disease progression and reduce the effectiveness of specific antiviral therapy and at the same time reducing the frequency of achieving sustained virologic response (SVR) remains essential. In this article author pays attention to the so-called «metabolic syndrome», as one of the most important factors that has drawn attention of the world medical community for the past 20 years, its history and basic criteria that are still to be confirmed. However, the main criteria for metabolic syndrome (MS) is a type of abdominal obesity and insulin resistance (IR).

Next story is about IR and methods for its determination. HOMA index (HOMA – Homeostatic Model Assessment) is often used to determine IR, this method takes into account the concentration of glucose and fasting insulin content and is calculated by using the formula:  $\text{fasting serum insulin } (\mu\text{u/ml}) \times \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22, 5$ . The higher is HOMA-IR, the lower insulin sensitivity is and, consequently, IR becomes higher.

In healthy people, HOMA-IR does not exceed 2.7. The article focuses on the detailed IR communication with hepatitis C virus and its effects on glucose metabolism. The article enlightens the issue of the association of fibrosis and hepatic steatosis with IR and shows that IR may be whether a consequence of the direct effects of HCV through direct virus-dependent mechanisms, or the result of activation of the inflammatory response by increased production of proinflammatory cytokines.

These disorders may be imposed on existing metabolic risk factors leading to the development of hepatic steatosis and type 2 diabetes, which is a frequent companion at CHC, and hereafter the development of fibrosis/cirrhosis of the liver, as the final stage of the disease.

Also, the article describes the existence of medicated (use of drugs) and drug-free (modification of lifestyle, diet, exercise) IR correction methods. The paper pays considerable attention to pharmacotherapy way of correcting IR, namely to the use of metformin in patients with IR and CHC 3 genotype.

Methods. The researcher studied 34 patients with confirmed diagnosis of CHC 3 geno-

type, who were divided into two groups. All received standard specific antiviral therapy; pegylated interferon and ribavirin. The main group consisted of 18 patients diagnosed with CHC in combination with metabolic disorders, that is, the IR, which was administered at a dose of 20 mg metformin of body weight for 24 weeks. The control group included 16 patients with CHC and IR, who did not receive metformin. Verifications of CHC diagnosis: clinical and laboratory findings, the presence of blood RNA HCV was determined by PCR, with help of a specific genotype 3. The presence of IR was assessed by HOMA-index of the foregoing. Also BMI was determined by formula,  $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$  ( $BMI > 25 \text{kg}/\text{m}^2$  – increased as  $BMI > 30 \text{kg}/\text{m}^2$  – obesity).

The presence of hepatic steatosis and liver fibrosis was diagnosed by means of ultrasonographic diagnostic method. Biochemical criteria for the effectiveness of therapy is normalization or reduction of ALT activity and AST; virological criteria for the effectiveness of therapy is achievement of rapid virologic response (RVR), in other words the negative HCV RNA was received after 4 weeks with antiviral treatment, and early virologic response (EVR), also HCV RNA became negative after 12 weeks of treatment. All patients examination was conducted prior to the research on the 4, 12 weeks of treatment.

For statistical data were used Microsoft Excel and package Statistica. Differences at  $p < 0.05$  were considered significant in all cases.

Findings. At baseline, patients in both groups were noted with increase of aminotransferase levels, in the study group, ALT –  $127,9 \pm 16,4$  U/l and AST –  $101,3 \pm 10,7$  U/L in the control group, ALT –  $154,2 \pm 19,7$  U/L, AST –  $87,7 \pm 8,7 \pm$  U/l. All patients HOMA-IR  $> 2$ , which confirmed the presence of IR. In the study group, 12 (66.6%) patients were marked with elevated BMI  $> 25 \text{kg}/\text{m}^2$  in the control group, 10 (62.5%). Increased BMI was not present in all patients with IR. Hepatic steatosis with different severity was diagnosed in 16 patients (88.8%) of primary and 13 (81.5%) patients of the control group. In 5 (27.7%) patients of the group revealed slight hepatic steatosis, in 9 (50%) – moderate, and in 4 (22.2%) patients HP was expressed. In the control group, slight hepatic steatosis was determined in 5 (31.25%) patients, moderate in 9 (56.2%) and expressed in 2 (12.5%). In the study group F 0-1 fibrosis of the liver was diagnosed in 7 (38.8%) patients, fibrosis F2-3 in 10 (55.5%) and F4 in 1 (5.55%). In the control group, F 0-1 liver fibrosis was found in 6 (37.5%) patients, fibrosis F2-3 in 8 (50%) and liver fibrosis F 4 2 (12.5%).

After 4 weeks of treatment, 17 (94.4%) patients of the main group activity was normalized ALT –  $27,4 \pm 1,8$  U/L and AST –  $25,7 \pm 1,6$  U/L, in contrast to patients control group, ALT –  $79,4 \pm 10,2$  U/L, AST –  $47,5 \pm 4,0$  U/L ( $p < 0.05$ ).

In 12 patients of the main group with BMI ( $> 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ), 3 (25.0%) patients returned to normal BMI ( $\leq 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ), and in 7 (58.3%) it fell twice. In the control group of 10 patients who had a BMI ( $> 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ) in 1 (10.0%) patient it returned to normal BMI ( $\leq 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ), and in 4 (40.0%) patients with BMI decreased 1,5 times ( $p > 0,05$ ). In 9 (50.0%) patients of group IR significantly decreased. As a control in 5 (31.25%) patients decreased IR. RVR reached 12 (66.6%) patients of the main group, and 7 (43.75%) in control group. During the ultrasound examination on the 4th week of treatment the dynamic of hepatic steatosis and liver fibrosis was not found.

After 12 weeks of treatment 18 (100%) patients of the group achieved biochemical remission; ALT –  $24,4 \pm 1,8$  U/L, AST –  $24,2 \pm 1,8$  U/L ( $p < 0,05$ ) in the control group the biochemical remission was achieved in 11 (68.75%) patients, ALT –  $39,8 \pm 5,2$  U/L, AST –  $35,1 \pm 4,3$  U/L ( $p < 0,05$ ). No IR (HOMA-IR  $\leq 2$ ) in 17 (94.4%) patients of group vs 10 (62.5%) patients in the control group ( $p < 0,05$ ). In 5 (41.7%) patients of the group BMI was ( $\leq 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ), in 7 (58.3%) patients BMI decreased by more than 2.5 times vs 3 (30%) patients in the control group BMI ( $\leq 25 \text{kg}/\text{m}^2$ ), and in 5 (50%) patients dropped 2 times. EVR in 18 (100%) patients of group vs 13 (81.5%) patients in the control group, 3 (18.75%) – was shown by PCR RNA HCV.

In 13 (72.2%) patients of the group of hepatic steatosis was regarded as minor / moderate vs control group, 11 (68.5%) patients, hepatic steatosis – moderate / pronounced. No significant dynamics of liver fibrosis in both groups were found.

Interpretation These results demonstrate that HCV is “metabolic” virus that is able to induce the development of IR in normal as well as reduced body weight irrespective to metabolic factors. Admission of metformin leads to weight loss in overweight against the background of CHC, reducing the severity of metabolic disorders, such as IR which showed a positive effect on achievement of biochemical and virological response, leading to reduction of severity and hepatic steatosis. Metformin was effective as an additional component of antiviral therapy in patients with IR at CHC 3 genotype, significantly improving its effectiveness.