

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

№ 2 (09) 2014



ISSN 2306-8787



9 772306 4878003



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Рябоконе Е.В., Туманский В.А., Абрамов А.В., Рябоконе Ю.Ю.
Запорожский государственный медицинский университет, Запорожье, Украина

Ryabokon E., Abramov A., Ryabokon Y., Tumansky V.
Zaporizhzhye state medical university, Zaporozhye, Ukraine

Хронический гепатит С у больных с метаболическими факторами риска: клинико-патогенетические особенности, современные подходы к патогенетической терапии

Chronic hepatitis C at patients with metabolic risk factors: clinical-pathogenic features, modern approaches to pathogenic therapy

Резюме

В работе приведены данные современной литературы о роли абдоминального ожирения и инсулинорезистентности в формировании патологии печени, а также результаты собственных исследований, касающиеся клинико-патогенетических особенностей хронического гепатита С (ХГС), протекающего на фоне сопутствующих метаболических факторов риска. Показано, что наличие у больных ХГС сопутствующих метаболических факторов риска приводит к увеличению частоты выявления стадий фиброза печени F 3–4, при этом его выраженность ассоциируется с повышением индекса инсулинорезистентности и содержанием лептина в сыворотке крови. Продемонстрировано, что в патогенетическом лечении больных ХГС с наличием метаболических факторов риска обоснованным является применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк). Доказанная высокая эффективность урсодезоксихолевой кислоты в терапии больных ХГС позволяет рекомендовать Урсофальк не только в качестве ведущего патогенетического средства лечения больных с сопутствующими метаболическими факторами риска, но и как сопровождение противовирусного лечения, в качестве монотерапии с антифибротической целью и для снижения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Ключевые слова: хронический гепатит С, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота.

Resume

The modern literature data on the role of abdominal obesity and the insulin resistance in liver pathology formation are provided in the work. The results of own researches concerning clinical-pathogenic features of chronic hepatitis C, proceeding against accompanying metabolic risk factors are given. It is shown that existence of chronic hepatitis C accompanied by metabolic risk factors in patients leads to augmentation of identification frequency of liver fibrosis

F 3–4. Therefore the expression of the liver fibrosis is associated with a rising index of an insulin resistance and the contents of leptin in blood serum. It is shown that pathogenic treatment of patients with chronic hepatitis C with existence of metabolic risk factors the use of ursodesoxycholic acid (Ursofalk) is reasonable. The proved high efficiency of ursodesoxycholic acid in therapy of patients with chronic hepatitis C allows to recommend Ursofalk as leading pathogenic treatment not only in patients with accompanying metabolic risk factors, but also as a maintaining antiviral treatment, as monotherapy with antifibrotic purpose but also to reduce the risk of a hepatocellular carcinoma.

Keywords: chronic hepatitis C, abdominal obesity, insulinorezistent, ursodeoxycholic acid.

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический гепатит С (ХГС) остается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии, что обусловлено высоким риском формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1–3]. На естественное течение ХГС может влиять множество факторов, в т.ч. коинфицирование другими вирусами гепатитов [1, 3], герпесвирусами [4], токсические вещества [5]. Однако особое внимание уделяется коморбидной соматической патологии, прежде всего клинико-лабораторным нарушениям, получившим название метаболический синдром (МС), распространенность которого в мире достигает 25–35% [6].

Согласно данным современной медицинской литературы, касающимся верификации МС, не существует единой позиции, при этом общепризнаны 2 критерия в качестве дефинирующих, а именно абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность (ИР) [7, 8]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани иной локализации, в большей степени иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно соединяется с портальной системой. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию катехоламинов и низкую чувствительность к антилиполитическому действию инсулина [9, 10]. При увеличении массы висцерального жира в кровеносное русло через систему воротной вены в печень поступает избыточное количество свободных жирных кислот, повышение уровня которых вызывает ряд нарушений углеводного и жирового обмена. Чрезмерное их поступление в печень приводит к активации глюконеогенеза, следствием чего является повышение продукции глюкозы печенью и развитие гипергликемии. Кроме того, свободные жирные кислоты, которые поступают в системное кровеносное русло, способствуют развитию гипергликемии, которая обусловлена снижением активности фосфатидилиндозитол-3-киназы инсулинового рецептора и угнетением транспорта глюкозы внутрь клетки (эффект липотоксичности). Избыток глюкозы в крови способствует развитию ИР. В ответ на развитие гипергликемии удаление инсулина печенью из кровеносного русла замедляется, что способствует гиперинсулинемии [9–11].

Результаты исследований последних лет показывают, что висцеральная жировая ткань способна продуцировать адипоцитокины,

Важным компонентом МС является абдоминальное ожирение, для которого характерно отложение жира в подкожной клетчатке верхней половины живота.

которые влияют на чувствительность тканей к инсулину [12, 13]. При этом дисбаланс адипоцитокинов, который возникает при абдоминальном ожирении, способствует развитию и прогрессированию ИР [14]. ИР является важным метаболическим фактором риска и представляет собой специфическое нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями, что приводит к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. В первую очередь при ИР нарушается баланс цикла глюкоза – свободные жирные кислоты (цикл Ремдла) [15]. ИР рассматривается как состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем при норме, для реализации его биологических эффектов или как состояние, при котором нормальное содержание инсулина не обеспечивает его метаболические функции [16]. ИР измеряется методом «гомеостатической» модели (НОМА-индекс), который рассчитывается на основе показателей инсулина и глюкозы в сыворотке крови: уровень инсулина натощак (МЕ/мл), умноженный на показатель глюкозы натощак (ммоль/л) и разделенный на 22,5. У здоровых людей НОМА-индекс не превышает 2,77 [16].

Согласно современным представлениям ИР рассматривают как независимый фактор прогрессирования фиброза печени у больных ХГС [17, 18]. При наличии у человека метаболических факторов риска печень становится одним из центров органопатологии под действием провоспалительного пула цитокинов, которые продуцируются адипоцитами. В этих условиях одно из основных мест занимает лептин [19], который быстрее инсулина может стимулировать сателлитные клетки печени к повышенному синтезу ростовых факторов и прогрессированию фиброза печени [20].

В последние годы в медицинской научной литературе появились работы, подтверждающие прямое действие вируса HCV на метаболизм глюкозы. При ХГС, даже при отсутствии метаболических факторов риска, уже на ранних стадиях процесса репликация HCV может индуцировать ИР. Известно, что HCV может напрямую вмешиваться в инсулиновый сигнальный каскад [21]. Исследователями показано, что пациенты со стадиями фиброза печени F 0–1 имели достоверно более высокие показатели НОМА-индекса по сравнению с донорами, которые были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела [17]. По данным ученых, выраженный фиброз печени ассоциируется с ИР независимо от наличия стеатоза печени [22].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить клинико-патогенетические особенности хронического гепатита С в зависимости от наличия сопутствующих метаболических факторов риска на основе комплексной оценки морфологических, биохимических, эндокринных параметров и представить патогенетически обоснованные подходы к медикаментозной коррекции выявленных изменений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 83 больных ХГС в возрасте от 21 до 60 лет (48 мужчин и 35 женщин) с морфологически подтвержден-

ным диагнозом. Гистологическое исследование гепатобиоптатов проведено заведующим кафедрой патологической анатомии Запорожского государственного медицинского университета доктором медицинских наук профессором В.А. Туманским. При формировании групп больных учитывали наличие метаболических факторов риска. При определении дефинизирующих метаболических факторов риска пользовались критериями, предложенными ВОЗ (1999) и Международной федерацией диабета (2005) на 1-м Всемирном конгрессе по метаболическому синдрому. В зависимости от наличия метаболических факторов риска группы больных ХГС были сформированы следующим образом: 60 пациентов с наличием абдоминального ожирения и инсулинорезистентности (основная группа) и 23 пациента без сопутствующих метаболических факторов (группа сравнения). Все больные были включены в исследование по случайному признаку при наличии информированного согласия.

Количественное содержание инсулина и лептина в сыворотке крови 83 больных ХГС и 20 здоровых лиц контрольной группы определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов согласно методикам, предложенным производителем (DRG, Германия). При выполнении иммуноферментного анализа использован прибор DigiScan-400 (Австрия). Подсчет результатов проведен в автоматическом режиме с применением программ DigiWin Version 3.30 (License № 8252). Исследования выполнены в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (заведующий – доктор медицинских наук профессор А.В. Абрамов).

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием сформированной базы данных обследованных пациентов и здоровых лиц контрольной группы в программе Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам наших исследований, у больных ХГС с наличием метаболических факторов риска морфологические изменения в печени характеризуются более частым выявлением стадий фиброза печени F 3–4, чем у пациентов без указанной сопутствующей патологии (75,0% против 8,7%, $\chi^2=29,76$, $p<0,001$). Среди пациентов с наличием метаболических факторов риска частота выявления начальных стадий фиброза печени была в 3,6 раза меньше, чем в группе сравнения (25,0% против 91,3%). Анализ оценки выраженности стеатоза печени по количеству липидных включений у больных ХГС показал, что стеатоз печени S 2–3 чаще регистрировался у пациентов с метаболическими факторами риска: 45,0% против 30,4% у больных с отсутствием указанных факторов. Выраженность стеатоза печени S 0–1 выявлена у 55,0% больных ХГС с метаболическими факторами риска и у 69,6% пациентов без данных факторов (табл. 1).

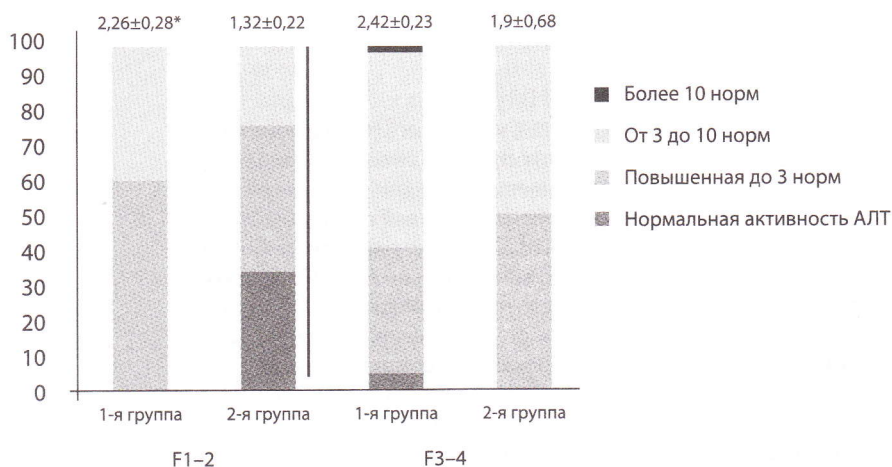
По результатам анализа выраженности синдрома цитолиза печеночных клеток у больных со стадиями фиброза печени F 1–2 с наличием метаболических факторов риска в 1,5 раза чаще зафиксировано повы-

Таблица 1
Морфологические изменения в печени у больных ХГС в зависимости от наличия метаболических факторов риска

Группа пациентов	Стадии фиброза печени		Степень выраженности стеатоза	
	F 1–2	F 3–4	S 0–1	S 2–3
С метаболическими факторами риска (n=60)	15 (25,0%)	45 (75,0%)	33 (55,0%)	27 (45,0%)
Без метаболических факторов риска (n=23)	21 (91,3%)	2 (8,7%)	16 (69,6%)	7 (30,4%)

шение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) в сыворотке крови до 3 норм (60,0% против 42,9%), а также повышение от 3 до 10 норм (40,0% против 23,8%), по сравнению с пациентами без данных сопутствующих факторов. В отличие от больных ХГС с метаболическими факторами риска, у каждого третьего пациента без данных факторов активность АлАТ была в пределах нормы. Сравнение выраженности цитолитического синдрома у больных ХГС в зависимости от наличия метаболических факторов риска при разных стадиях фиброза печени дало возможность зарегистрировать статистически значимые отличия у больных со стадиями фиброза печени F 1–2. Так, активность АлАТ в сыворотке крови пациентов с метаболическими факторами составила $2,26 \pm 0,28$ против $1,32 \pm 0,22$ ммоль/ч.л. ($p < 0,05$) у больных без метаболических факторов риска (рисунок).

Анализ эндокринных изменений показал повышение ($p < 0,01$) количественного содержания инсулина в сыворотке крови у больных ХГС с метаболическими факторами риска со стадиями фиброза печени как F 1–2, так и F 3–4 по сравнению не только со здоровыми людьми, но и с пациентами без метаболических факторов риска с соответствующими



Выраженность цитолитического синдрома у больных ХГС в зависимости от наличия метаболических факторов риска при разных стадиях фиброза печени

Примечание: *различия достоверны по сравнению с больными без метаболических факторов риска с соответствующими стадиями фиброза печени.

ющими стадиями фиброза печени. Кроме того, содержание инсулина у больных с метаболическими факторами риска со стадиями F 3–4 было выше ($p < 0,01$), чем при наличии стадий F 1–2. В отличие от пациентов с метаболическими факторами риска у больных группы сравнения повышенный уровень инсулина в сыворотке крови ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми людьми, отмечен только при наличии фиброза печени F 3–4. Повышенное содержание инсулина в сыворотке крови больных с метаболическими факторами риска сопровождалось развитием ИР, что подтверждало повышение ($p < 0,01$) показателя НОМА-ИР по сравнению с показателями как здоровых людей, так и больных без метаболических факторов риска с соответствующими стадиями фиброза печени. Содержание лептина в сыворотке крови больных ХГС с метаболическими факторами риска с фиброзом печени как F 1–2, так и F 3–4 было выше ($p < 0,01$) не только по сравнению со здоровыми людьми, но и по сравнению с больными без метаболических факторов риска с соответствующими стадиями фиброза печени. Наиболее высокий ($p < 0,05$) уровень повышения лептина зарегистрирован у больных ХГС с метаболическими факторами риска при стадиях фиброза печени F 3–4, который достоверно превышал таковой у больных с метаболическими факторами риска при стадиях фиброза печени F 1–2 (табл. 2).

Роль метаболических факторов риска в прогрессировании ХГС подтверждают результаты корреляционного анализа. Зафиксированы прямые коррелятивные связи между выраженностью фиброза печени и содержанием инсулина в сыворотке крови ($r = +0,36$; $p < 0,01$), показателем НОМА-ИР ($r = +0,36$; $p < 0,05$), содержанием лептина в сыворотке крови ($r = +0,38$; $p < 0,01$). Кроме того, результаты множественного регрессионного анализа показали, что у больных ХГС с метаболическими факторами риска наибольшее влияние на прогрессирование фиброза печени оказывают повышение НОМА-ИР (+0,38) и содержание лептина в сыворотке крови (+0,31).

Наличие у больных ХГС коморбидной соматической патологии, обусловленной формированием МС, способствует более тяжелому поражению печени за счет развития тяжелого фиброза печени и более выраженного стеатоза. Известно, что неалкогольная жировая болезнь печени рассматривается как печеночная манифестация глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у пациен-

Таблица 2
Содержание инсулина, лептина в сыворотке крови, НОМА-ИР у больных ХГС в зависимости от наличия метаболических факторов риска и стадий фиброза печени (M±m)

Показатель	Здоровые люди (n=20)	Больные ХГС			
		I группа (n=60)		II группа (n=23)	
		F 1–2	F 3–4	F 1–2	F 3–4
Инсулин, мкЕд/мл	9,22±1,13	22,97±1,36 ^{1,2}	31,67±1,88 ^{1,2,3}	11,86±1,51	12,32±0,88 ¹
НОМА-ИР	1,99±0,20	5,52±0,33 ^{1,2}	8,03±0,64 ^{1,2,3}	2,32±0,1	2,13±0,61
Лептин, нг/мл	7,03±0,52	16,13±1,67 ^{1,2}	22,44±2,35 ^{1,2,3}	8,33±0,59	11,53±0,86 ¹

Примечания: ¹по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05-0,01$); ²по сравнению с больными ХГС без метаболических факторов риска с соответствующими стадиями фиброза печени ($p < 0,01$); ³по сравнению с больными ХГС с метаболическими факторами риска со стадиями фиброза печени F 1–2 ($p < 0,01$).

У больных, которые получили терапию УДХК, отмечено достоверное снижение уровня глюкозы и инсулина в крови, гликолизированного гемоглобина, а также индекса HOMA-IR по сравнению с аналогичными параметрами группы плацебо.

тов с абдоминальным ожирением и ИР, что требует индивидуализации патогенетического лечения. С учетом особенностей метаболических нарушений у больных неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно применять урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) для достижения ряда эффектов, а именно биохимических, связанных не только с уменьшением выраженности синдрома цитолиза и внутripеченочного холестаза, но и с изменением соотношения сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза [23].

Особый интерес вызывают результаты многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, по результатам которого определена значительная эффективность и безопасность применения высоких доз УДХК (28–35 мг/кг/сут.) у больных неалкогольной жировой болезнью печени [24]. В данном исследовании показано не только достоверное улучшение биохимических показателей функциональных печеночных проб, но и уменьшение степени фиброза печени. Медиана снижения степени фиброза печени, по данным исследования Fibro Test, составила 18,0% и 10,5% на 6-м и 12-м месяце соответственно, в то время как у больных группы плацебо такого эффекта не наблюдалось. В результате указанного исследования получены убедительные данные о положительном влиянии высоких доз УДХК на показатели углеводного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [24].

Эффективность применения УДХК у больных ХГС показана во многих исследованиях. Применение УДХК в сочетании с противовирусным лечением является более эффективным относительно формирования устойчивого биохимического ответа, а также снижает частоту побочных эффектов [25, 26]. По результатам других исследований у больных ХГС на фоне комбинированного противовирусного лечения с УДХК частота развития рецидивов снижалась в 2–3 раза по сравнению с пациентами, которые не получали дополнительно УДХК [27, 28]. В лечении больных ХГС, которые имеют противопоказания к проведению противовирусного лечения, назначение УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут. достоверно снижает выраженность цитолитического синдрома и позволяет достичь антифибротического эффекта [25, 29, 30]. Особого внимания заслуживает доказанный эффект УДХК в снижении риска развития первичной гепатоцеллюлярной карциномы у больных HCV-ассоциированным циррозом печени. Применение УДХК в низких дозах (500 мг/сут.) достоверно снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных ХГС: 5-летняя частота развития первичного рака печени у больных, получавших лечение УДХК, составила 17,9% против 36,1% ($p=0,025$) у больных, не использовавших УДХК [31]. Высокая эффективность УДХК в лечении больных ХГС позволила группе исследователей по стандартизации лечения вирусных гепатитов при Министерстве здравоохранения Японии включить УДХК в Национальные стандарты терапии ХГС и связанного с ним цирроза печени [32].

Начиная с 1979 г. практически все исследования по клинической эффективности УДХК в Европе проводились с применением препарата Урсофальк («Др. Фальк Фарма ГмбХ»). Сегодня опубликовано более 4000 научных работ, в которых изучались эффекты Урсофалька. Урсофальк является референтным препаратом УДХК в Евросоюзе, поэтому

все другие производители препаратов УДХК для регистрации в европейских странах обязаны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

Урсофальк производится в Германии на собственном фармацевтическом предприятии Losan Pharma GmbH из высококачественной субстанции с применением самых современных технологий. Это позволяет обеспечить более высокую стабильность действующего вещества по сравнению с таковой других препаратов УДХК, что наглядно подтверждается сроком годности Урсофалька, составляющим 5 лет, тогда как этот показатель для аналогов колеблется от 2 до 4 лет.

Стабильность действующего вещества обеспечивает высокую клиническую эффективность, надежный и длительный клинический эффект, что подтверждается выбором врачей в большинстве стран Евросоюза.

Выводы

1. Наличие у больных хроническим гепатитом С сопутствующих метаболических факторов риска (абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность) приводит к увеличению частоты выявления стадий фиброза печени F 3–4 ($p < 0,001$) и стеатоза печени S 2–3. У больных хроническим гепатитом С с метаболическими факторами риска степень выраженности фиброза печени ассоциируется с повышением индекса инсулинорезистентности (+0,38) и содержанием лептина в сыворотке крови (+0,31).
2. В патогенетическом лечении больных хроническим гепатитом С с сопутствующей соматической патологией, связанной с наличием метаболических факторов риска (абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность), обоснованным является применение УДХК (Урсофальк). Доказанная высокая эффективность УДХК в терапии больных хроническим гепатитом С позволяет рекомендовать УДХК (Урсофальк) в качестве ведущего патогенетического средства для лечения не только больных с сопутствующими метаболическими факторами риска, но и как сопровождение противовирусного лечения или как монотерапию с антифибротической целью и для снижения риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Литература

1. Андрейчин, М.А. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконе, В. С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 188 с.
2. Мороз, Л.В. Морфологічні зміни в печінці при змішаному хронічному гепатиті В і С / Л.В. Мороз // Вісник морфології. – 2001. – № 1. – С. 83–86.
3. Федорченко, С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография. – К.: Медицина, 2010. – 272 с.
4. Дубинська, Г.М. Деякі особливості клінічних проявів хронічних гепатитів, асоційованих з вірусом Епштейна-Барр, в імунокомпетентних осіб / Г.М. Дубинська, О.М. Ізюмська, В.А. Боднар [та інш.]. Хвороби печінки в практиці інфекціоніста: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 26–27 квітня 2007 р. – Донецьк, 2007. – С. 38–40.
5. Андрейчин, М.А. Вплив шкідливих факторів виробничого і невиробничого характеру на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М.А. Андрейчин, О.В. Рябоконе // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 3. – С. 19–24.

6. Hanefeld, M. The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective / M. Hanefeld, C. Kohler // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitats.* – 2002. – Vol. 96. – P. 183–188.
7. Маньковский, Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? / Б.Н. Маньковский // *Therapia. Український медичний вісник.* – 2007. – № 4. – С. 29–31.
8. Balkau, B. 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. Маммаев, С.Н. Некоторые аспекты нейроэндокринных и иммунных нарушений при абдоминальном ожирении / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2008. – № 1. – С. 29–34.
10. Хухліна, О.С. Роль інсулінорезистентності у патогенезі неалкогольної жирової хвороби печінки. Частина I / О.С. Хухліна // *Сучасна гастроентерологія.* – 2007. – № 3 (35). – С. 78–84.
11. Фадеенко, Г.Д. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеенко, К.А. Просоленко, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2008. – № 2 (40). – С. 4–10.
12. Antuna-Puente, B. Obesity, inflammation and insulin resistance: which role for adipokines / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi [et al.] // *Therapie.* – 2007. – Vol. 62 (4). – P. 285–292.
13. Antuna-Puente, B. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity / B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi [et al.] // *Diabetes Metab.* – 2008. – Vol. 34 (1). – P. 2–11.
14. Бабак, О.Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы. / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. – № 4 (30). – С. 8–12.
15. Буеверов, А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // *Гепатологический форум.* – 2006. – № 3. – С. 4–10.
16. Bugianesi, E. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease / E. Bugianesi, A.J. McColough, G. Marchesini // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – P. 987–1000.
17. Hui, J.M. 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.
18. Ratziu, V. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C / V. Ratziu, M. Munteanu // *J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1049–1055.
19. Piche, T. Fatigue is associated with high circulating leptin levels in chronic hepatitis C / T. Piche, E. Gelsi, S.M. Schneider [et al.] // *Gut.* – 2002. – Vol. 51. – P. 434–439.
20. Hora, C. Is connective tissue growth factor (CTGF) the missing link between steatosis, insulin resistance and fibrosis in patients with chronic hepatitis C? / C. Hora, A. Negro, L. Rubbi-Brandt // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. S199.
21. Никитин, И.Г. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? / И.Г. Никитин, П.О. Богомолов // *Фарматека.* – 2007. – № 2. – С. 15–19.
22. Moucari, R. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV-RNA level, and liver fibrosis / R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 416–423.
23. Holoman, J. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy / J. Holoman, J. Glasa, J. Kasar [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 210–218.
24. Ratziu, V. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011.
25. Жданов, К.В. Урсодезоксихолевая кислота – новые возможности патогенетической терапии вирусных гепатитов / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, Ю.В. Лобзин // *РЖГГК.* – 2004. – № 1. – С. 86–91.

26. Boucher, E. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic virus C hepatitis: results from a controlled randomized trial in 80 patients / E. Boucher, H. Jouanolle, P. Andre [et al.] // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 21. – P. 322–324.
27. Fabbri, C. Efficacy of ursodeoxycholic acid in association with alpha-interferon for chronic hepatitis C in alpha-interferon non-responder patient / C. Fabbri, S. Marchetto, A. Pezzoli // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12, № 5. – P. 511–515.
28. Poupon, R.E. Randomized trial of interferon-alpha plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C resistant to interferon / R.E. Poupon, A.M. Bonnard, P.E. Queneau // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35, № 6. – P. 642–649.
29. Sato, S. A dose-up ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Sato, T. Miyake, H. Tobita [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (22). – P. 2782–2786.
30. Денисова, М.Ф. Урсодезоксихолева кислота у лікуванні хронічного гепатиту у дітей / М.Ф. Денисова, В.С. Березенко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – № 3. – С. 71–73.
31. Tarao, K. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis / K. Tarao, S. Fujiyama, S. Ohkawa [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14 (1). – P. 164–169.
32. Kumada, H. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan / H. Kumada, T. Okanoue, M. Onji // *Hepatol. Res.* – 2010. – Vol. 40 (1). – P. 8–13.

Поступила: 26.05.2014

Контакты: gyabokonzsmu@mail.ru