



ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА СНИЖЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.Ф. Новикова, Д.А. Кокорев, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Effects of antiviral therapy on reducing the risk of metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C

A.F. Novikova, D.A. Kokorev, D.Yu. Konstantinov, L.L. Popova
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние препаратов прямого противовирусного действия (софосбувир и велпатасвир) на формирование метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С с высоким риском его развития через 2 года после лечения.

Материалы и методы: было обследовано 112 пациентов с хроническим гепатитом С ($n=112$), у которых определяли риск развития метаболического синдрома по специально разработанной методике. У 58 пациентов был выявлен высокий риск развития метаболического синдрома. Данная когорта больных была разделена на 2 группы: 1-я ($n=26$) — принимавших софосбувир и велпатасвир и 2-я группа ($n=32$) — не принимавших противовирусную терапию. Пациенты периодически обследовались и наблюдались на протяжении 2 лет. На завершающем этапе наблюдения был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных данных у больных в 2 группах сравнения.

Результаты. У больных хроническим гепатитом С с высоким риском развития метаболического синдрома на старте противовирусной терапии установлены избыточная масса тела, умеренно выраженная стадия фиброза печени (F2 по METAVIR), высокая вирусная нагрузка, повышение трансаминаз, общего холестерина липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, инсулина, глюкозы. Через 2 года после проведения этиотропной терапии у больных ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома зарегистрирована нормализация в крови показателей липидного обмена, уровней глюкозы, инсулина и снижение концентрации уровня общего тироксина.

Заключение. Этиотропная терапия препаратами прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С снижает относительный риск развития метаболического синдрома в 6,3 раза.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, противовирусные препараты прямого действия, велпатасвир, софосбувир, противовирусная терапия.

Введение

Повсеместная распространенность хронического гепатита С (ХГС), вероятность развития неблагоприятных исходов, противоречивые данные

Abstract

Aim — to evaluate the effect of direct antiviral drugs (sofosbuvir and velpatasvir) on the formation of the metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C with a high risk of its development 2 years after treatment.

Materials and methods. 112 patients with HCV ($n=112$) were examined, in whom the risk of developing the metabolic syndrome was determined using a specially developed method. In 58 patients, a high risk of developing metabolic syndrome was identified. This cohort of patients was divided into two groups: group 1 ($n=26$) who took sofosbuvir and velpatasvir and group 2 ($n=32$) who did not take AVT. Patients were periodically examined and observed for 2 years. At the final stage of observation, a comparative analysis of laboratory and instrumental data was carried out in patients in two comparison groups.

Results. At the start of AVT, HCV patients with a high risk of developing metabolic syndrome were found to be overweight, moderately pronounced stage of liver fibrosis (F2 according to METAVIR), high viral load, increased transaminases, total low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic coefficient, insulin, glucose. Two years after the etiotropic therapy in HCV patients with a high risk of developing the metabolic syndrome, normalization of blood lipid metabolism, glucose, insulin levels and a decrease in the concentration of total thyroxine were registered.

Conclusion. Etiotropic therapy with direct antiviral drugs in patients with chronic hepatitis C reduces the relative risk of developing the metabolic syndrome by 6.3 times.

Key words: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, DAA, velpatasvir, sofosbuvir, antiviral therapy.

о влиянии противовирусной терапии на гормонально-метаболические процессы продолжают определять HCV-инфекцию как одну из глобальных проблем здравоохранения [1–7].

Установлено, что инфицирование вирусом гепатита С у части пациентов при отсутствии противовирусной терапии спустя 5–10 лет способствует развитию метаболического синдрома [8–11].

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) более 20 лет занимается изучением патогенетических механизмов формирования отдаленных исходов ХГС [12–14]. Многочисленные исследования о формировании гормонально-метаболических нарушений у больных HCV-инфекцией противоречивы [15–19]. Данные о влиянии противовирусной терапии на снижение вероятности развития метаболического синдрома у больных ХГС немногочисленны. Всё вышеизложенное определило проведение настоящего исследования.

Цель исследования — оценить влияние препаратов прямого противовирусного действия (софосбувир и велпатасвир) на формирование метаболического синдрома у больных ХГС с высоким риском его развития через 2 года после лечения.

Для реализации поставленной цели необходимо выполнить следующие задачи:

1. Дать лабораторно-инструментальную характеристику больным ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома;
2. Провести сравнительный анализ гормонально-метаболических показателей в группах больных ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома, в анамнезе получавших ПВТ, и в группе больных без этиотропного лечения через 2 года наблюдения.

Материалы и методы исследования

Данное исследование выполнено на базе кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией СамГМУ. Анализировались данные комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования больных ХГС, состоящих в реестре Областного гепатологического центра, при их амбулаторном обращении и стационарном лечении в клинике инфекционных болезней.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет с подтвержденным диагнозом ХГС с 1b и 3a генотипом, не получавшие противовирусную терапию.

В исследование не были включены больные циррозом печени, аутоиммунным и токсико-аллергическим поражением печени, острыми вирусными гепатитами, а также пациенты с микст-инфекцией (HBV, HIV, HS, CMV, EBV); пациенты с болезнями накопления (гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова), сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями, системными забо-

леваниями соединительной ткани, беременностью и лактацией.

Биохимические показатели определялись при помощи анализатора «Hitachi-902» фирмы «Roch-Diagnostics», Япония. Определение вируса гепатита С (качественно и количественно) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувствительностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск).

Для установления стадии поражения паренхимы печени применялись инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости на сканере Toshiba 370 A Powervision 6000, эластографии на аппарате «FibroScan» FS 502.

Всем наблюдаемым пациентам ХГС (n=112) была проведена оценка риска развития метаболического синдрома с помощью разработанной на кафедре инфекционных болезней с эпидемиологией СамГМУ модели прогнозирования развития метаболического синдрома при помощи компьютерной программы: «Программа прогнозирования развития метаболического синдрома при хроническом вирусном гепатите С» [20, 21].

По результатам обследования было выделено 58 пациентов ХГС с высоким риском развития метаболического синдрома.

Ввиду отсутствия финансовой возможности и личных мотивов группа (n=58) больных ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома была разделена на 2 группы:

1 группа (n=26) — пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, которые получали противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия: велпатасвир (100 мг) и софосбувир (400 мг) 1 раз в день, курсом 12 недель и достигли устойчивого вирусологического ответа через 96 недель;

2 группа (n=32) — пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, не получавшие противовирусную терапию.

Математико-статистическая обработка данных производилась с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2016 и Statistica (StatSoft) версии 10.0.

На начало терапии пациенты обеих групп сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, ИМТ, вирусной нагрузке РНК HCV, выраженности фиброза печени, гормонально-метаболическим показателям крови. Патогенетическая терапия на данном этапе не проводилась. Все пациенты 1 раз в месяц наблюдались в консультативном отделении Центра, придерживались принципов рационального питания и здорового образа жизни.

Характеристика пациентов ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома на старте ПВТ представлена в таблицах 1 – 3.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов различных групп наблюдения на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Возраст, лет	39,6±8,7	38,9±9,2	0,957
Мужской пол, %	67%	68%	>0,05
Женский пол, %	33%	32%	>0,05
Длительность заболевания, лет	9,6±5,7	9,4±5,6	0,980
АД систолическое, мм рт. ст.	123±3,1	121±4,3	0,719
АД диастолическое, мм рт. ст.	71±1,2	72±0,5	0,414
ИМТ, кг/м ²	27±1,2	26±2,1	0,691
Фиброз F1 по METAVIR	32%	33%	>0,05
Фиброз F2 по METAVIR	68%	67%	>0,05
РНК HCV >800 000 МЕ/мл	75%	74%	>0,05
Генотип 1b/3a	46/54%	53/47%	>0,05
АЛТ, Ед/л	126,6±54	127,1±58	0,995
АСТ, Ед/л	96,4±2,7	95,3±3,1	0,799
Общий билирубин, мкмоль/л	16,5±7,3	16,1±7,8	0,971
ЩФ, Ед/л	136,5±6,1	135,5±7,2	0,918
ГГТП, Ед/л	77,5±6,8	78,5±4,2	0,897
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,5	4,7±0,6	0,901

Здесь и далее: $\bar{X} \pm s$ среднее \pm стандартное отклонение; p – вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы о наличии межгрупповых различий; p₁₋₂ – между показателями у больных ХГС, получавших и не получавших ПВТ.

Таблица 2

Липидный профиль крови у пациентов различных групп наблюдения на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Общий холестерин, ммоль/л	4,8±0,1	4,7±0,2	0,678
ХСЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,1±0,2	0,510
ХСЛПНП, ммоль/л	3,7±0,5	3,6±0,6	0,680

Окончание таблицы 2

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Коэффициент атерогенности	3,4±0,9	3,3±0,8	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,0±0,9	2,1±0,1	>0,05

Таблица 3

Содержание гормонов щитовидной и поджелудочной желез в крови у пациентов различных групп наблюдений на старте ПВТ ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
T3 свободный, пмоль/л	3,14±0,45	3,34±0,55	>0,05
T4 общий, мкг/дл	9,75±3,05	9,83±3,08	0,110
ТТГ, мкМЕ/мл	1,08±0,76	1,09±0,75	0,854
АТ-ТПО, МЕ/мл	22,76±13,8	22,97±13,9	>0,05
Инсулин, мкЕ/мл	12,3±8,1	11,4±9,2	>0,05

На старте ПВТ пациенты ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома были представлены в 68% случаев мужским полом в возрасте 39,6±8,7 лет, с избыточной массой тела. Длительность заболевания ХГС составила 9,6±5,7 лет. Большинство пациентов имели умеренно выраженный фиброз печени (F2 по METAVIR) и высокую вирусную нагрузку более 800 000 МЕ/мл (68% и 75% соответственно). По генотипу вируса гепатита С достоверных различий в группах сравнения получено не было.

На начало наблюдения у 94,4% пациентов 1-й группы и у 90% больных 2-й группы отмечены повышенные уровни АЛТ (126,6±54 Ед/л и 127,1±58 Ед/л) и АСТ (96,4±2,78 Ед/л и 95,3±3,14 Ед/л) соответственно. Установлено повышение уровня щелочной фосфатазы у 69,4% и ГГТП у 70% больных ХГС. Значимых межгрупповых различий по показателям глюкозы в группах сравнения не установлено (p₁₋₂>0,05), но у 83,3% пациентов 1-й группы и у 80% пациентов 2-й группы данный показатель был отмечен на верхней границе нормы. В 63,8% и 50% случаев у больных групп сравнения было выявлено повышение коэффициента атерогенности (3,4±0,9 и 3,3±0,8 соответственно). Зарегистрирован на верхней границе нормы показатель общего холестерина у 69,4% больных 1-й группы и у 70% больных 2-й группы.

У 36,1% пациентов 1-й группы и у 20% больных 2-й группы установлен повышенный уровень ХСЛПНП ($3,7 \pm 0,5$ ммоль/л и $3,6 \pm 0,6$ ммоль/л) и триглицеридов ($1,5 \pm 0,2$ ммоль/л и $2,1 \pm 0,2$ ммоль/л). У 44,4% и 30% больных отмечено повышение уровня инсулина ($12,3 \pm 8,1$ мкЕ/мл и $11,4 \pm 9,2$ мкЕ/мл соответственно). Изменения уровня гормонов щитовидной железы выявлено не было.

Больные ХГС динамически наблюдались и обследовались в течение 2 лет с целью оценки влияния ПВТ на снижение прогрессирования метаболического синдрома.

Анализировались результаты объективного, лабораторного обследования, в том числе липидный профиль, уровень гормонов щитовидной и поджелудочной желез.

Результаты исследования

Изменения показателей биохимического анализа крови, которые исследовались через 2 года диспансерного наблюдения у пациентов хроническим гепатитом С с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, в анамнезе получавших ПВТ (1-я группа), и пациентов ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома, не получавших ПВТ (2-я группа), представлены в таблице 4.

Таблица 4

Биохимические показатели крови у пациентов различных групп наблюдений ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n = 26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n = 32 (2 группа)	
Общий билирубин, мкмоль/л	11,1±3,3	18,1±15,7	<0,001
АЛТ, Ед/л	27,1±7,9	107,4±75,3	<0,001
АСТ, Ед/л	28,4±7,7	97,3±2,3	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,7±0,3	5,9±1,2	<0,001
ГГТП, ммоль/л	43,9±24,1	78,5±15,1	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	70,8±47,5	153,6±28	<0,001

Исходя из данных, приведенных в таблице 4, через 2 года после завершения ПВТ у всех пациентов 1-й группы установлена нормализация показателей функциональных проб печени: АЛТ, АСТ, общего билирубина. На 44,1% снизились значения ГГТП у 94% пациентов и на 47,9% — показатели щелочной фосфатазы у 98% больных 1-й группы, что было достоверно по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 2-й группы. Уровень глюкозы у 98% больных 2-й группы зарегистрирован на уровне, превышающем верхнюю границу

нормы, что было достоверно значимым различием по сравнению с показателями у пациентов 1-й группы.

При исследовании липидного профиля у пациентов 1-й группы через 2 года после завершения ПВТ особое внимание было уделено анализу динамики уровней ХСЛПВП, триглицеридов как критериев формирования метаболического синдрома. Данные по исследованию липидного профиля представлены в таблице 5.

Таблица 5

Липидный профиль крови у пациентов различных групп наблюдений ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n = 26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n = 32 (2 группа)	
Общий холестерин, ммоль/л	3,8±0,4	5,1±0,5	<0,001
ХСЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,0±0,2	<0,01
ХСЛПНП, ммоль/л	2,5±0,2	4,1±0,7	<0,001
Коэффициент атерогенности	1,9±0,2	4,1±0,6	<0,001
Триглицериды, ммоль/л	1,5±0,2	2,1±0,2	<0,01

При сравнительном анализе показателей липидного профиля у больных ХГС в 2 группах были получены следующие результаты: общий холестерин у больных 1-й группы снизился на 19,1% по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых уровень общего холестерина повысился на 7,8% за 2 года наблюдения ($p < 0,001$). Следует отметить повышение показателя ХСЛПВП на 15,3% у пациентов 1-й группы ($p_{1-2} < 0,01$). Отмечена положительная динамика в снижении уровня ХСЛПНП на 32,4% и триглицеридов на 25% у больных ХГС, получавших ПВТ, по сравнению с аналогичными показателями, зарегистрированными у больных 2-й группы, у которых уровень ХСЛПНП повысился на 12,1% ($p < 0,001$). Коэффициент атерогенности снизился на 44,1% у пациентов 1-й группы и был достоверно ниже, чем у больных 2-й группы ($p < 0,001$).

Характеристика уровней гормонов щитовидной и поджелудочной желез в группах сравнения представлена в таблице 6.

При изучении уровня гормонов щитовидной и поджелудочной желез в группах сравнения показатели Т3 свободного, ТТГ и АТ-ТПО не повышались, статистически значимых различий в исследуемых группах получено не было ($p > 0,05$). Уровень гормона Т4 общего у больных 1-й группы стал ниже на 20,4% и статистически значимо отличался от показателя у пациентов 2-й группы ($p < 0,001$).

Наблюдалась положительная динамика в снижении уровня инсулина на 8,1% у больных 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, у которых было выявлено повышение данного показателя на 26% ($p < 0,001$).

Таблица 6

Содержание гормонов щитовидной и поджелудочной желез в крови у пациентов различных групп наблюдения ($\bar{X} \pm s$)

Показатели	Значения показателей у больных		P ₁₋₂
	ХГС ПВТ+, n=26 (1 группа)	ХГС ПВТ-, n=32 (2 группа)	
Т3 свободный, пмоль/л	3,12±0,75	3,2±0,55	>0,05
Т4 общий, мкг/дл	7,8±2,1	9,83±1,85	<0,001
ТТГ, мкМЕ/мл	1,1±0,87	1,2±0,75	>0,05
АТ-ТПО, МЕ/мл	21,6±11,5	20,9±12,8	0,456
Инсулин, мкЕ/мл	11,3±6,1	15,4±8,3	<0,001

При определении стадии фиброза печени через 2 года после лечения было выявлено, что у 68% пациентов 1-й группы сохранился фиброз на стадии F2 по METAVIR, а у больных 2-й группы отмечено прогрессирование хронического процесса в печени. Фиброз F3 установлен у 75%, F2 – у 18% обследуемых больных ХГС.

Через 2 года наблюдения у 5% больных 1-й группы и у 90% больных 2-й группы был зарегистрирован метаболический синдром.

Обсуждение

Полученные результаты исследования показывают, что элиминация вируса гепатита С приводит к уменьшению риска развития метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С. Известно, что хроническая HCV-инфекция приводит к дислипидемии, которая сопровождается абдоминальным ожирением и формированием инсулинорезистентности, что, в свою очередь, является основой для развития метаболического синдрома [22]. Но изменения при ХГС происходят в организме не только на метаболическом, но и на гормональном уровне, оказывая существенное влияние на обмен глюкозы, липидов, белков, морфологическую структуру печени и других органов [23]. Установлено, что вирусная нагрузка при HCV-инфекции повышает уровень трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) в сыворотке крови [24]. В нашем исследовании мы наблюдаем снижение общего тироксина (Т4) после элиминации вируса HCV-инфекции и нормализацию отдельных пока-

зателей липидного обмена, печеночного профиля, что указывает на возможность уменьшения гормонально-метаболических нарушений.

Сопутствующие метаболические нарушения у пациентов рассматриваются в качестве основных причин метаболического стеатоза печени при ХГС, однако у значительной части больных ХГС при отсутствии ожирения и сахарного диабета выявляется жировое поражение гепатоцитов, что позволяет предполагать роль вируса в развитии стеатоза печени при ХГС [25]. В связи с этим возникает необходимость своевременного назначения противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия не только с целью элиминации вируса гепатита С, но и уменьшения патофизиологических и патоморфологических проявлений, ведущих к развитию метаболического синдрома.

Выводы

1. Для больных ХГС с высокой вероятностью развития метаболического синдрома характерны избыточная масса тела, умеренно выраженный фиброз печени, высокая вирусная нагрузка, повышение в крови уровня трансаминаз, коэффициента атерогенности и пограничные значения ХСЛПНП.

2. Назначение этиотропной терапии противовирусными препаратами прямого действия (софосбувир и велпатасвир) улучшает гормонально-метаболические показатели у больных ХГС и в 6,3 раза снижает риск развития метаболического синдрома через 2 года после лечения.

Литература

1. Ткаченко, Л.И. Роль ожирения в развитии метаболических нарушений, прогрессировании фиброза печени и исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, В.В. Малеев, Т.Н. Цветковская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 1. – С. 22–31.
2. Meissner, E.G. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection / E. G. Meissner, A. Kohli, J. Higgins [et al.] // Hepatology Communications. – 2017. – № 1. – P. 586-594.
3. Burchill, M.A. Rapid change in congenital immune dysregulation in the blood of patients and liver of humanized mice with HCV after therapy with DAA / M. A. Burchill, J. A. Roby, N. Crochet [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 17. – P. 186-213.
4. Жданов, К.В. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С. 6–13
5. Патлусов, Е.П. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С / Е.П. Патлусов, Ж.Б. Понежева, И.В. Маннанова // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 10. – С. 7–11.
6. Pereira, G.L. Immunological Dynamics Associated with Direct-Acting Antiviral Therapies in Naive and Experimented HCV Chronic-Infected Patients / G. L. Pereira, A. M. Tarragô, W.

L. Lima Neves [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2019. — № 4 (Nov). — P. 473-482.

7. Vita, S. Impact of IFN-Free and IFN-Based Treatment on Blood Myeloid Dendritic Cell, Monocyte, Slan-DC, and Activated T Lymphocyte Dynamics during HCV Infection / S. Vita, P. Zuccalà, S. Savinelli [et al.] // *Journal of Immunology Research*. — 2020. — Mar 16. — P. 278.

8. Pandya, P.K. Metabolic syndrome in veterans with chronic HCV infection correlates with NAFLD activity score / P. K. Pandya, P. Shah, P. Callahan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 284.

9. Grigorescu, M. Metabolic syndrome, insulin resistance, and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C / M. Grigorescu, C. Radu, D. Crişan [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. — 2008. — №17. — P. 147-154.

10. Carvalho, R.F. Adiponectin levels and insulin resistance among patients with chronic hepatitis C / R. F. Carvalho, A. M. Atta, I. S. Oliveira [et al.] // *Acta Tropica*. — 2018. — Vol. 178. — P. 258-263.

11. Mauss, S. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels / S. Mauss, F. Berger, M. H. Wehmeyer [et al.] // *Antiviral Therapy*. — 2017. — Vol. 21. — P. 81-88.

12. Константинов, Д.Ю. Влияние противовирусной терапии и генотипа вируса на степень выраженности жирового гепатоза у больных хроническим гепатитом С с липидным дистресс-синдромом / Д.Ю. Константинов // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2016. — № 1–2. — С. 82–86.

13. Новикова, А.Ф. Возможности прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов хроническим вирусным гепатитом С при отсутствии противовирусной терапии / А.Ф. Новикова [и др.] // *Практическая медицина*. — 2019. — Т. 17, № 8. — С. 40-43.

14. Попова, Л.Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С: дис. д-ра мед. наук: 14.00.10, 14.00.36: защищена 19.10.2009 / Попова Лариса Леонидовна. — Самара, 2009. — 337 с.

15. Chen, L. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients / L. Chen, W. Liu, S. Lai [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — Vol. 25 (Aug). — P. 935-941.

16. González-Reimers, E. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis / E. González-Reimers, J. López-Prieto, G. Quintero-Platt [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 8 (Jan). — P. 74-82.

17. Naseem, S. Interleukin-6 Rescues Lymphocyte from Apoptosis and Exhaustion Induced by Chronic Hepatitis C Virus Infection / S. Naseem, S. Manzoor, A. Javed, S. Abbas // *Viral Immunology*. — 2018. — Vol. 31 (Nov). — P. 624-631.

18. Durazzo, M. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis / M. Durazzo, P. Belci, G. Niro [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2013. — Vol. 36 (Sep). — P. 600-605.

19. Bastard, J.-P. Elevated adiponectin and sTNFRII serum levels can predict progression to hepatocellular carcinoma in patients with compensated HCV1 cirrhosis / J.-P. Bastard, S. Fellahi, É. Audureau [et al.] // *European Cytokine Network*. — 2018. — Vol. 29 (Sep). — P. 112-120.

20. Патент № 2684524 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/48 (2018.08). Способ прогнозирования развития метаболического синдрома у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [Текст] / Новикова А. Ф., Константинов Д. Ю., Недугов Г. В., Попова Л. Л., Суздальцев А. А., Константинова Е. А.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджет-

ное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — №20181187; заявл. 21.05.2018; опубл. 09.04.2019, Бюл. № 10 — 8с.: ил.

21. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020660229 Российская Федерация. Программа прогнозирования развития метаболического синдрома при хроническом вирусном гепатите С [Текст] / А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова; заявитель и правообладатель А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, Г.В. Недугов, Л.Л. Попова, Е.А. Константинова — № 2020619389; заявл. 18.08.2020; опубл. 31.08.2020. — 1 с.

22. Патлусов, Е.П. Особенности нарушения липидного и углеводного обмена у больных хроническим гепатитом С в зависимости от генотипа вируса / Е. П. Патлусов [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана*. — 2019. — Т. 14, № 5. — С. 23–30.

23. Kalra, S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // *Diabetes Therapy*. — 2019. — Vol.10. — P. 2035-2044.

24. Zhuo, L.Y. Study on thyroid hormone levels and influence factors in drug users in a drug rehabilitation center in Jiangsu province / L. Y. Zhuo, P. Huang, H. Z. Fan [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2019. — Vol. 40. — P. 1134-1138.

25. Ткаченко, Л.И. Клинико-патогенетическая роль нарушений углеводного и липидного обмена у больных хроническими вирусными гепатитами: прогнозирование и оптимизация терапии: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09: защищена 19.05.2017 / Ткаченко Лариса Ивановна. — Ставрополь, 2016. — 366 с.: ил.

References

1. Tkachenko, L.I. Rol' ozhireniya v razvitii metabolicheskikh narushenij, progressirovaniy fibroza pečeni i iskhodov protivovirusnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom C / L. I. Tkachenko, V. V. Maleev, T. N. Cvetkovskaya // *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. — 2016. — № 1. — S. 22-31.

2. Meissner, E.G. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection / E. G. Meissner, A. Kohli, J. Higgins [et al.] // *Hepatology Communications*. — 2017. - № 1. — P. 586-594.

3. Burchill, M.A. Rapid change in congenital immune dysregulation in the blood of patients and liver of humanized mice with HCV after therapy with DAA / M. A. Burchill, J. A. Roby, N. Crochet [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 17. — P. 186-213.

4. Zhdanov, K.V. Eliminaciya HCV-infekcii: istoriya s prodolzheniem / K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov, V.S. Sukachev [i dr.] // *Zhurnal infektologii*. — 2018. — Т.10, № 4. — С. 6 - 13

5. Patlusov, E. P. Rol' metabolicheskikh i immunologicheskikh narushenij v progressirovaniy hronicheskogo gepatita C / E. P. Patlusov, ZH.B. Ponezheva, I.V. Mannanova // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2019. — Т. 27, № 10. — С. 7-11.

6. Pereira, G.L. Immunological Dynamics Associated with Direct-Acting Antiviral Therapies in Naive and Experimented HCV Chronic-Infected Patients / G. L. Pereira, A. M. Taragô, W. L. Lima Neves [et al.] // *Mediators of Inflammation*. — 2019. — № 4 (Nov). — P. 473-482.

7. Vita, S. Impact of IFN-Free and IFN-Based Treatment on Blood Myeloid Dendritic Cell, Monocyte, Slan-DC, and Activated T Lymphocyte Dynamics during HCV Infection / S. Vita, P. Zuccalà, S. Savinelli [et al.] // *Journal of Immunology Research*. — 2020. — Mar 16. — P. 278.

8. Pandya, P.K. Metabolic syndrome in veterans with chronic HCV infection correlates with NAFLD activity score / P. K. Pandya, P. Shah, P. Callahan [et al.] // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130. — P. 284.
9. Grigorescu, M. Metabolic syndrome, insulin resistance, and adiponectin level in patients with chronic hepatitis C / M. Grigorescu, C. Radu, D. Crişan [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. — 2008. — №17. — P. 147-154.
10. Carvalho, R.F. Adiponectin levels and insulin resistance among patients with chronic hepatitis C / R. F. Carvalho, A. M. Atta, I. S. Oliveira [et al.] // *Acta Tropica*. — 2018. — Vol. 178. — P. 258-263.
11. Mauss, S. Effect of antiviral therapy for HCV on lipid levels / S. Mauss, F. Berger, M. H. Wehmeyer [et al.] // *Antiviral Therapy*. — 2017. — Vol. 21. — P. 81-88.
12. Konstantinov, D. YU. Vliyanie protivovirusnoj terapii i genotipa virusa na stepen' vyrazhennosti zhirovogo gepatoza u bol'nyh hronicheskim gepatitom S s lipidnym distress-sindromom / D. YU. Konstantinov // *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. — 2016. — №1-2. — S. 82-86.
13. Novikova, A.F. Vozmozhnosti prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma u pacientov hronicheskim virusnym gepatitom S pri otsutstvii protivovirusnoj terapii / A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov [i dr.] // *Prakticheskaya medicina*. — 2019. — T. 17, № 8. — S. 40-43.
14. Popova, L.L. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie strategii i taktiki immunoterapii pri hronicheskom virusnoj gepatite S: dis. d-ra med. nauk: 14.00.10, 14.00.36: zashchishchena 19.10.2009 / Popova Larisa Leonidovna. — Samara, 2009. — 337 s.
15. Chen, L. Insulin resistance, serum visfatin, and adiponectin levels are associated with metabolic disorders in chronic hepatitis C virus-infected patients / L. Chen, W. Liu, S. Lai [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2013. — Vol. 25 (Aug). — P. 935-941.
16. González-Reimers, E. Adipokines, cytokines and body fat stores in hepatitis C virus liver steatosis / E. González-Reimers, J. López-Prieto, G. Quintero-Platt [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 8 (Jan). — P. 74-82.
17. Naseem, S. Interleukin-6 Rescues Lymphocyte from Apoptosis and Exhaustion Induced by Chronic Hepatitis C Virus Infection / S. Naseem, S. Manzoor, A. Javed, S. Abbas // *Viral Immunology*. — 2018. — Vol. 31 (Nov). — P. 624-631.
18. Durazzo, M. Variations of serum levels of adiponectin and resistin in chronic viral hepatitis / M. Durazzo, P. Belci, G. Niro [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. — 2013. — Vol. 36 (Sep). — P. 600-605.
19. Bastard, J.-P. Elevated adiponectin and sTNFRII serum levels can predict progression to hepatocellular carcinoma in patients with compensated HCV1 cirrhosis / J.-P. Bastard, S. Fellahi, É. Audureau [et al.] // *European Cytokine Network*. — 2018. — Vol. 29 (Sep). — P. 112-120.
20. Patent № 2684524 Rossijskaya Federaciya, MPK G01N 33/48 (2006.01), G01N 33/48 (2018.08). Sposob prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma u pacientov s hronicheskim virusnym gepatitom S [Tekst] / Novikova A. F., Konstantinov D. YU., Nedugov G. V., Popova L. L., Suzdal'cev A. A., Konstantinova E. A. ; zayavitel' i patentoobladatel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Samskij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. — №20181187; zayavl. 21.05.2018; opubl. 09.04.2019, Byul. № 10 — 8s.: il.
21. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EVM №2020660229 Rossijskaya Federaciya. Programma prognozirovaniya razvitiya metabolicheskogo sindroma pri hronicheskom virusnom gepatite S [Tekst] / A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov, L. L. Popova, E. A. Konstantinova; zayavitel' i pravoobladatel' A. F. Novikova, D. YU. Konstantinov, G. V. Nedugov, L. L. Popova, E. A. Konstantinova — № 2020619389; zayavl. 18.08.2020; opubl. 31.08.2020. — 1 s.
22. Patlusov, E.P. Osobennosti narusheniya lipidnogo i uglevodnogo obmena u bol'nyh hronicheskim gepatitom C v zavisimosti ot genotipa virusa / E. P. Patlusov, I. E. Valamina, P. L. Kuznecov [i dr.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. — 2019. — T. 14, № 5. — S. 23-30.
23. Kalra, S. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management / S. Kalra, S. Aggarwal, D. Khandelwal // *Diabetes Therapy*. — 2019. — Vol.10. — P. 2035-2044.
24. Zhuo, L.Y. Study on thyroid hormone levels and influence factors in drug users in a drug rehabilitation center in Jiangsu province / L. Y. Zhuo, P. Huang, H. Z. Fan [et al.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. — 2019. — Vol. 40. — P. 1134-1138.
25. Tkachenko, L.I. Kliniko-patogeneticheskaya rol' narushenij uglevodnogo i lipidnogo obmena u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitami: prognozirovanie i optimizaciya terapii: dis. ... d-ra med. nauk : 14.01.09: zashchishchena 19.05.2017 / Tkachenko Larisa Ivanovna. — Stavropol', 2016. — 366 s. : il.

Авторский коллектив:

Новикова Анастасия Федоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: a.f.novikova@samsmu.ru

Кокорев Даниил Андреевич — специалист лаборатории метагеномики человека Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8 (846)374-10-04 (доб. 4207), e-mail: d.a.kokorev@samsmu.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент,; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Попова Лариса Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)374-10-04 (доб. 6068), e-mail: l.l.popova@samsmu.ru