

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ**  
**ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД**  
**«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

*На правах рукопису*

**ДЕРБАК МАРІЯ АНТОНІВНА**

**УДК:616.36–002.2–022:578.833.2+616.379–008.64]–02–07–085**

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ**  
**ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ**  
**2 ТИПУ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ**

**14.01.13- інфекційні хвороби**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня**  
**доктора медичних наук**

**Науковий консультант:**  
доктор медичних наук, професор  
**Архій Емілія Йосипівна**

**Ужгород – 2016**

## ЗМІСТ

	<b>Стор.</b>
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ХРОНІЧНУ HCV-ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ, ЯК ПОЛІСИСТЕМНУ ПАТОЛОГІЮ (огляд літератури) .....	17
1.1 Особливості патогенезу позапечінкових ознак HCV-вірусної інфекції .	17
1.2 Роль вірусної інфекції у патогенезі цукрового діабету .....	25
1.3 Стан цитокінової системи у хворих на хронічний гепатит С .....	46
1.4 Значення показників ферокінетики у розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний гепатит С .....	51
1.5 Особливості лікування хворих на хронічний гепатит С із коморбідним станом .....	57
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	65
2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих.....	65
2.2 Методи дослідження.....	77
2.3 Характеристика методів лікування.....	87
РОЗДІЛ 3 СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ .....	92
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ .....	106
4.1 Клініко-біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.....	106
4.2 Результати неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу .....	115
РОЗДІЛ 5 ІМУННО-ЕНДОКРИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ .....	123
5.1 Особливості показників ферокінетики та їх вплив на вуглеводний обмін у хворих на хронічний гепатит С.....	123

5.2 Частота виявлення автоантитіл до $\beta$ -клітин підшлункової залози – ISA і GADA у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу.....	131
5.3 Вплив реплікативної активності вірусу гепатиту С на секрецію С-пептиду у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу...	138
5.4 Значення дисбалансу активності цитокінів у механізмах автоімунних процесів до $\beta$ -клітин підшлункової залози у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу .....	142
РОЗДІЛ 6 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.....	150
6.1 Особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гепатит С.....	150
6.2 Характеристика пізніх діабетичних ускладнень у хворих на хронічний гепатит С .....	155
РОЗДІЛ 7 ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.....	165
7.1 Результати проведення противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С поєднаний із цукровим діабетом 2 типу.....	165
7.2 Ефективність гепатопротекторної терапії хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу.....	182
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	202
ВИСНОВКИ.....	235
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	238
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	239

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АлАТ	– аланінамінотрансфераза
Апо-А	– аполіпопротеїд А
Апо-В	– аполіпопротеїд В
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ВВН	– високе вірусне навантаження
ВГВ	– вірус гепатиту В
ВГС	– вірус гепатиту С
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГГТП	– гамаглутамілтранспептидаза
ГКН	– рівень глюкози крові натще
ГН	– гломерулонефрит
ГПМК	– гостре порушення мозкового кровообігу
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ДН	– діабетична нефропатія
ДПНП	– діабетична полінейропатія
ДР	– діабетична ретинопатія
ДС	– діабетична стопа
ЗХ	– загальний холестерин
ЖКХ	– жовчнокам'яна хвороба
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІМ	– інфаркт міокарда
ІР	– інсулінорезистентність
ІФА	– імуноферментний аналіз
ЛФ	– лужна фосфатаза
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НВН	– низьке вірусне навантаження
НМТ	– нормальна маса тіла

ПБП	– пункційна біопсія печінки
ПВТ	– противірусна терапія
ПГТТ	– пероральний глюкозо-толерантний тест
Пег-ІФН	– пегільований інтерферон
ПЗ	– підшлункова залоза
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМТ	– підвищена маса тіла
ПО	– позапечінкові ознаки
РВВ	– рання вірусологічна відповідь
РНК HCV	– рибонуклеїнова кислота HCV
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СП	– стеатоз печінки
СПЗ	– синдром перенавантаження залізом
ТГ	– тригліцериди
ТІМП-1	– тканинний інгібітор металопротеїнази-1
УДКХ	– урсодезоксихолева кислота
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ФГДС	– фіброгастродуоденоскопія
ХС	– холестерин
ХГВ	– хронічний гепатит В
ХГС	– хронічний гепатит С
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХХ	– хронічний холецистит
ХХН	– хронічна хвороба нирок
ХП	– хронічний панкреатит
ЦД	– цукровий діабет
ЦЗП	– цукрознижуючі препарати

ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
HbA1c	– глікозильований гемолобін
HCV	– вірус гепатиту С
HBV	– вірус гепатиту В
НОМА	– гомеостатична модель
GADA	– автоантитіла до глютамінокислоти декарбоксилази
ICA	– антитіла до острівкового апарату підшлункової залози
TGF- $\beta$ 1	– трансформуючий фактор росту - $\beta$ 1

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Гепатит С (ГС) є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Медичне та соціальне значення ГС зумовлене його значною поширеністю, прогресуючим зростанням кількості інфікованих, різноманітністю клінічних ознак, високою імовірністю формування хронічної патології печінки та позапечінкових уражень [13, 30, 295, 341]. За оцінками експертів ВООЗ на хронічний гепатит С (ХГС) хворіють близько 150 млн осіб, а 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С (ВГС) [165, 295, 303 ].

В Україні середній рівень поширеності ВГС, інфіковано біля 3 % громадян, що становить близько 1 млн 170 тис. осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування серед деяких із них значно перевищує середньосвітові показники і сягає 40 – 60 % [12, 32, 145].

Важливою особливістю ВГС є надзвичайна його здатність до тривалої персистенції в організмі хазяїна та безпосередня, пошкоджувальна дія на клітинному рівні з утворенням циркулюючих імунних комплексів, активацією біологічних речовин (цитокінів і ін.) [127, 156, 175, 215]. Дослідження останніх десятиліть доводять, що ВГС є не лише причиною захворювання печінки, але й являє собою системний патологічний процес, генералізовану інфекцію, наслідки якої – ураження багатьох органів і систем [13, 26, 32, 126, 156, 175, 332]. Наявність різноманітних позапечінкових уражень із залученням у патологічний процес ендокринної, кровотворної системи, шкіри, суглобів та інших органів і систем, можуть не лише маскувати основні ознаки хвороби, але і виходити на перший план, що зумовлює можливість діагностичних помилок та впливає на прогноз захворювання [17, 32, 126, 141, 210, 216].

Не менш актуальною проблемою на сьогодні є невпинне зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі. За даними Міжнародної Діабетичної Федерації кількість хворих на ЦД у світі на 2014 рік становила

382 мільйони, а до 2030 р. очікується їх збільшення до 552 мільйонів, з яких більше як 90 % припадає на ЦД 2 типу (ЦД-2) [ 255].

В Україні, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, станом на 1 січня 2015 року зареєстровано 1 223 607 хворих на ЦД. Проте їх реальна кількість у 2-3 рази вища за рахунок прихованих форм [38, 128, 139]. Понад 76 004 людей страждають на діабетичну нефропатію (ДН), більше, ніж у 173 251 хворих зареєстровано діабетичну ретинопатію (ДР), та щорічно проводиться близько 3370 ампутацій нижніх кінцівок [119, 128].

На сьогодні з'являється все більше даних, які підтверджують пряму дію ВГС на метаболізм глюкози [73, 28, 240]. У хворих на ХГС частіше реєструється ЦД-2 та інсулінорезистентність, а ніж у хворих на хронічний гепатит В та неінфікованих вірусами гепатиту. Ряд дослідників віднесли ЦД-2 до позапечінкових проявів ВГС [144, 165, 195, 240, 271, 302].

Значна поширеність ХГС та ЦД-2 зумовлює часте поєднання цих патологічних станів і їх взаємний вплив. При такій комбінації захворювань існує підвищений ризик прогресування ураження печінки [144, 165, 221, 240]. Складним питанням є лікування таких хворих. Основним етіотропним методом лікування хворих на ХГС залишається комбінована терапія пегільованим інтерфероном- $\alpha$  у комбінації з рибавірином, що значно підвищує частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до 60-80% [32, 78, 114, 141, 149, 204, 306]. У значній частини пацієнтів під час проведення противірусної терапії (ПВТ) виникає ряд небажаних явищ, які погіршують якість життя, зменшують прихильність до лікування та вимагають корекції дози противірусних препаратів, що знижує частоту СВВ [32, 114, 283, 346].

У частини хворих на ХГС ЦД-2 розцінюється як протипоказання до призначення ПВТ, а інсулінорезистентність є одним із важливих негативних прогностичних факторів формування СВВ [227, 269, 301]. Через наявність діабетичних ускладнень, високим є ризик небажаних явищ ПВТ, і такі хворі вкрай рідко розглядаються, як кандидати для противірусного лікування.



На сьогодні є окремі рекомендації щодо лікування хворих на ХГС з коморбідним станом та відсутні єдині стандарти, які б дозволили провести повний курс ПВТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2.

Отже, недостатнє визначення чинників єдності патогенетичних механізмів прогресування ХГС на тлі ЦД-2 та відсутність єдиних рекомендацій проведення ПВТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 зумовило актуальність наших досліджень.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету «Механізми оптимізації діагностики та лікування захворювань гепатопанкреатобіліарної зони залежно від впливу екзо- та ендоекологічних факторів довкілля» (державний реєстраційний № 0113U002361). Дисертант є співвиконавцем цієї роботи.

**Мета дослідження:** підвищити ефективність лікування хворих з поєднаним перебігом ХГС та ЦД 2 типу на основі комплексного вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, рівнем С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням.

### **Завдання дослідження:**

1 Вивчити структуру захворювань гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет 2 типу та встановити частоту HCV– інфекції у них.

2 Виявити клініко-біохімічні особливості перебігу ХГС та дослідити виразність морфологічних змін печінки у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 типу, у залежності від трофологічного статусу.

3 Визначити діагностичне значення показників ферокінетики у порушеннях вуглеводного обміну у хворих на ХГС.

4 Встановити частоту виявлення автоантитіл до глютамінокислої декарбоксилази (GADA) і до острівцевого апарату підшлункової залози (ICA)

у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 типу та оцінити секреторну функцію В-клітин підшлункової залози у цих осіб.

5 Вивчити частоту діабетичних ускладнень у залежності від реплікативної активності ВГС та наявності GADA і ICA у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 типу.

6 Оцінити ефективність та безпечність протівірусної терапії у поєднанні з адеметіоніном та урсодезоксихолієвою кислотою у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 типу.

7 Вивчити ефективність гепатопротекторної терапії у хворих на ХГС, поєднаний з тяжкою формою ЦД 2 типу, яким протипоказана протівірусна терапія.

8 Розробити патогенетичну схему оцінювання ризику розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС, з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності, прогресуванням діабетичних ускладнень та обґрунтуванням диференційованих методів лікування.

**Об'єкт дослідження:** хронічний гепатит С, цукровий діабет 2 типу.

**Предмет дослідження:** клініко-патогенетичні особливості перебігу ХГС у поєднанні з ЦД-2: клінічні симптоми, біохімічні показники сироватки крові, імунологічні показники, фіброз печінки, та ефективність запропонованого комплексного лікування.

**Методи дослідження:** епідеміологічні, клінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, неінвазивні методи діагностики фіброзу печінки - ФіброМакс та фіброеластометрія, інструментальні - ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, фіброгастроуденоскопія (ФГДС).

Для статистичної обробки отриманих даних, застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; метод  $\chi^2$ ; рангову кореляцію Спірмена; метод множинної лінійної регресії).

**Наукова новизна дослідження.** Вперше на підставі комплексного вивчення особливостей перебігу ХГС, у поєднанні з ЦД-2 та встановленні взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, рівнем С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансом цитокінової системи та вірусним навантаженням розроблена діагностична модель прогнозування порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС.

Вперше встановлено більшу частоту порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС із підвищеними рівнями феритину, порівняно із пацієнтами з нормальним метаболізмом заліза (30,7 % і 3,3 % відповідно;  $p < 0,001$ ).

Вперше виявлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, від трофологічного статусу ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 та підвищеною масою тіла, у 4,2 раза частіше зареєстровано фіброз F 3-4, ніж у пацієнтів з нормальною вагою ( $p < 0,01$ ). Встановлено, що поєднання ХГС і ЦД-2 збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2 = 4,8$ ;  $p < 0,05$ ).

Вперше доведено, що інфікування хворих на ЦД-2 вірусом гепатиту С веде до зниження секреції інсуліну, шляхом ініціації автоімунних процесів, спрямованих до  $\beta$  - клітин підшлункової залози. У хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС частіше виявлені автоантитіла GADA і ICA, ніж у осіб без ХГС (41,6 % і 5,5 % проти 16,8 % і 1,8 %;  $p < 0,001$ ). У GADA та ICA-позитивних пацієнтів з ХГС, поєднаним з ЦД-2, встановлено залежність ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ) між низьким рівнем С-пептиду та присутністю автоантитіл. Знижена секреція С-пептиду частіше спостерігалася у хворих на ЦД-2, поєднаний з ХГС та наявними автоантитілами з переважанням у хворих з високим вірусним навантаженням ( $p < 0,05$ ).

Вперше доведено, що реплікація ВГС впливає на компенсацію ЦД-2 і сприяє збільшенню ризику прогресування ДН ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) та ДС ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД-2, поєднаний з ХГС, ДН реєструється у 1,8 раза, а ДС у 3,6 раза частіше, ніж у хворих без ХГС ( $p < 0,05$ ) та залежить від ступеня вірусного навантаження ( $p < 0,001$ ).

Доповнено дані щодо значення реплікативної активності ВГС у виразності автоімунних процесів у підшлунковій залозі у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, що стверджено прямою залежністю ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ) між ступенем вірусного навантаження, виявленням автоантитіл GADA і ICA і високим вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ).

Удосконалено лікування і патогенетично обґрунтовано доцільність додаткового одночасного введення адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) до стандартної протівірусної терапії ХГС, що зменшує частоту і тяжкість небажаних явищ ( $p<0,05$ ), чим підвищує ефективність лікування хворих з предикторами негативної вірусологічної відповіді.

Здійснено теоретичне узагальнення у вигляді патогенетичної схеми (вірусна реплікація – вірусний стеатоз – гіперферитинемія – автоімунна агресія – цитокіновий дисбаланс – інсулінова недостатність) оцінювання ризику розвитку і прогресування порушень вуглеводного обміну з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності у хворих на ХГС.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано при обстеженні хворих на ЦД-2, для прогнозування гепатобіліарної патології враховувати критерії, які збільшують її відносний ризик: жіноча стать, вік більше 55 років, ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>, тривалість ЦД-2 більше 10 років та тяжкий його перебіг.

Встановлено, що у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 частіше, ніж у хворих без ХГС реєструються ДН та ДС (у 1,8 та у 3,6 раза відповідно). Зазначене спонукає до проведення, як раннього моніторингу лабораторних і клінічних показників, що характеризують їх розвиток, так і призначення комплексу профілактичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень.

Для своєчасного попередження розвитку інсулінової недостатності та корекції терапії за рахунок призначення інсуліну, у хворих на ЦД-2, поєднаний з ХГС, рекомендовано виявлення автоантитіл ICA і GADA.

Розроблена патогенетична схема оцінювання ризику розвитку і прогресування порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС може бути використана для формування груп ризику за розвитком ЦД-2.

З метою попередження небажаних явищ протівірусної терапії (ПВТ) у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 доцільно призначати перед її проведенням адеметіонін по 800 мг в/в 1 раз на день протягом 10 днів, з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози препарату ще 20 днів, а також УДХК по 500 мг на ніч протягом усього терміну лікування. Введення адеметіоніну повторювати на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ у вище наведених дозах.

Для лікування пацієнтів з ХГС, що поєднується з тяжким ступенем ЦД-2, яким протипоказана ПВТ, рекомендовано призначення адеметіоніну з УДХК протягом 12 місяців за вище наведеною схемою.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у практику роботи медичних закладів Закарпатської області: ендокринологічного та гастроентерологічного відділень обласної клінічної лікарні імені А. Новака, лікарні з поліклінікою сектора медичного забезпечення УМВС у Закарпатській області, Закарпатського обласного клінічного кардіологічного диспансеру, обласної клінічної інфекційної лікарні м. Ужгорода, гепатологічного центру та відділення №3 КУ «Обласна інфекційна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі кафедр медичного факультету Ужгородського національного університету, Запорізькому державному медичному університеті.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача, яка виконана на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України. У процесі виконання наукової роботи дисертантом самостійно здійснений патентно - інформаційний пошук,

опрацьовані вітчизняні та зарубіжні літературні джерела з проблеми, що вивчається. Мета і завдання дослідження визначені автором. Усі наведені в роботі конкретні результати досліджень здобувач отримав особисто: самостійно здійснив підбір груп хворих, провів необхідні клінічні, окремі лабораторні дослідження та лікування хворих, статистичне опрацювання результатів дослідження, їх науковий аналіз, оформлення дисертації. Автор самостійно провів дослідну частину роботи, зробив висновки та практичні рекомендації, підготував до публікацій матеріали за темою дисертації. Участь здобувача у наукових працях, що опубліковані у співавторстві, є визначальною і полягає в огляді літератури, проведенні клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, статистичному опрацюванні, аналізі отриманих результатів та формулюванні висновків. У наукових роботах, що опубліковані у співавторстві, не використано ідеї співавторів, а також матеріали кандидатської дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення роботи висвітлені на: міжнародній науково-практичній міждисциплінарній конференції «Гепатопанкреатодуоденальний альянс – фізіологія, патологія, клінічні поряви, шляхи корекції» (Ужгород, 2011), всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів з міжнародною участю «Природно-осередкові інфекції» (Ужгород, 2012), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання: клініка, діагностика, лікування і профілактика» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії» присвяченій пам'яті академіка Л. Т. Малої (Харків, 2013); XIII Міжнародному Євроазіатському Конгресі хірургів та гастроентерологів (Баку, 2013); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини», присвяченій 100-річчю з дня народження професора А. П. Пелешука (Київ, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні інфекційні захворювання:

клініка, діагностика, лікування і профілактика» (Київ, 2013); науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій», присвяченій 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету (Харків, 2013); III Російському конгресі «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы» (Санкт-Петербург, 2013); VII Національному медичному конгресі «Людина та Ліки – Україна» (Київ, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу, як системної патології» (Харків, 2014); 18-й Північно-Західній науковій конференції Слов'яно-Балтійського наукового форуму з міжнародною участю «Санкт-Петербург – Фармакотерапія – 2014» (Санкт-Петербург, 2014), XIX Російському конгресі «Гепатология сегодня» (Москва, 24-26 березня 2014р.); міжнародній науково-практичній конференції «Вплив первинної медико-санітарної допомоги на поведінкові детермінанти населення з профілактики соціально небезпечних та хронічних неінфекційних захворювань в умовах державної та страхової охорони здоров'я» (Ужгород, 2015); VIII Міжнародному медичному конгресі «Людина та Ліки – Україна» (Київ, 2015); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією» (Запоріжжя, 2016); на XXVI Діабетологічних днях з міжнародною участю в м. Кошице (Словаччина, 2016).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 47 наукових працях (11 одноосібно), з яких - 14 у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 8 статей у фахових іноземних виданнях та 25 тез у збірниках матеріалів наукових конференцій та конгресів.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота написана українською мовою, викладена на 275 сторінках друкованого тексту і містить

вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, 5 розділів з викладом власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних літературних джерел (370 джерел, із них 152 кирилицею і 218 латиницею), додатки (акти впроваджень). Дисертація ілюстрована 37 рисунками та 49 таблицями.



## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ХРОНІЧНУ HCV-ІНФЕКЦІЮ, ЯК ПОЛІСИСТЕМНУ ПАТОЛОГІЮ (огляд літератури)

#### 1.1 Особливості патогенезу позапечінкових ознак HCV-вірусної інфекції

Проблема ХГС нині є актуальною, як для економічно розвинених країн, так і для країн, які розвиваються, внаслідок неухильного зростання кількості інфікованих, значного хроніогенного потенціалу, відсутності можливості специфічної профілактики та ураження переважно людей працездатного віку. обумовлюють не тільки медичну, але й соціальну актуальність проблеми [12, 103, 145, 341]. За даними ВООЗ, розповсюдженість HCV- інфекції у загальній популяції становить 3 %, щорічно 3 - 4 млн осіб інфікуються вірусом гепатиту С, понад 350 тис. помирають від ускладнень цього захворювання [141, 146, 302]. Проте, на думку багатьох дослідників, фактичні показники захворюваності та поширення гепатитів В і С в Україні перевищують дані офіційної статистики у 5 - 8 разів, оскільки безжовтяничні стерті субклінічні форми перебігають під маскою іншої патології та залишаються нерозпізнаними [13, 145]. Рання інвалідність та висока смертність обумовлюють не тільки медичне, але й соціальне значення цієї проблеми [21, 28].

Встановлення факту реплікації вірусу гепатиту С поза печінкою (у тканинах лімфоїдного та нелімфоїдного походження), є одним з найважливіших відкриттів останніх років, що дозволило відмовитися від твердження про гепатоцити як єдине місце розмноження вірусів. За даними великої кількості досліджень РНК ВГС виявлено не тільки в клітинах печінки, крові й кісткового мозку, але й в інших органах і тканинах, що доводить існування активної позапечінкової реплікації вірусу гепатиту С [156, 169, 215, 304]. Це розкрило полісистемність уражень при HCV-інфекції

та дозволило розглядати її, не як хронічне захворювання печінки, а як системний (генералізований) патологічний процес [26, 189, 345 ].

У багатьох пацієнтів з ХГС характер перебігу захворювання - латентний, з відсутністю або клінічною невираженістю специфічних "печінкових" симптомів. Поряд із цим у клінічній картині часто присутня, а іноді домінує симптоматика екстрагепатитної локалізації вірусу. Екстрагепатитними (позапечінковими) ознаками називають специфічні патологічні зміни в органах і тканинах за межами печінки, що відбуваються при участі того ж етіологічного агента, який викликав або здатний викликати захворювання печінки [128].

Позапечінкові ознаки (ПО) можуть бути латентними, або у вигляді класичних клінічних синдромів чи самостійних захворювань, що характеризуються високою частотою та своєрідністю спектру [169, 238, 286]. Частота їх, за результатами досліджень великих груп хворих, становить у країнах Європи від 40 до 74 % [304], у Північній Америці - 38 %, що перевищує частоту ПО при ХГВ - 22-35 %.

Вважають, що у розвитку ПО основне значення мають імунні реакції, які виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, а й поза нею [156, 304]. Так, ПО локалізація та реплікація HCV у периферичних мононуклеарних клітинах зумовлює імунні порушення у хворих на ХГС [16, 104, 300]. Проте, головне значення в розвитку ПО ХГС, має лімфотропність HCV з переважною його локалізацією у В-клітинах [363]. Результатом взаємодії поверхневих антигенів HCV із специфічними рецепторами CD81 на поверхні В-лімфоцитів є зниження порогу активації В-лімфоцитів, підвищення експресії білка Bcl-2, який пригнічує їх апоптоз, внаслідок чого має місце моно- та поліклональна проліферація В-лімфоцитів із підвищеною продукцією аутоантитіл, формуванням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), а також змішаних кріоглобулінів. Все це створює субстрат імунopatологічних реакцій, які є основою поза печінкових уражень [156, 224, 304, 364].

Персистування ВГС часто веде до порушень функціонування імунної системи. Основні ознаки таких порушень характеризуються виявленням різного роду автоантитіл у сироватці крові, що у багатьох випадках супроводжується автоімунним ураженням відповідних органів. Автоантитіла виявляють у сироватці крові 18-91 % хворих на ХГС. У цілому, у хворих на ХГС можна виявити антиядерні (ANA в 8-63 % хворих), антигладком'язеві (SMA в 5-65 %), антимитохондріальні (AMA в 4-8 %), антитіреоїдні (10-20 %), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК, до мікросом печінки та нирок (LKM-1 у 0-20 %), до кардіоліпіну (22-34 %), епітеліальних антигенів, парієтальних клітин шлунку (GPC у 32 %) і антигенів цитоплазми нейтрофілів [96, 158, 216].

Очевидно, при гепатиті С у формуванні автоімунітету задіяні різні механізми, про що може свідчити розмаїття автоімунних реакцій. Ряд дослідників вважає, що пацієнтам з гепатитом С необхідно проводити тестування на наявність автоімунних проявів та є особливим підхід до лікування [14, 85, 125, 167, 334]. І навпаки, пацієнти з певними автоімунними захворюваннями повинні бути тестовані на інфікування ВГС, оскільки системна дія ВГС, яка в цей час більш ніж очевидна, може викликати автоімунні ураження [99, 129].

Із присутністю автоантитіл пов'язують автоімунні захворювання, частота яких у хворих на ХГС вірогідно вище, а ніж у неінфікованих ВГС: плоский лишай ротової порожнини, пізня шкірна порфірія, автоімунні тіреоїдит і тромбоцитопенія, шкірні алергічні реакції, автоімунний гепатит на додаток до вірусного, міозити та міалгії, поліневропатія, синдром Шегрена, артралгії та артрити [96, 189, 99, 125]. Згідно літературних даних [136], найпоширенішими ПО, для яких доведена роль HCV як етіологічного фактора, є: ураження суглобів, м'язів, нирок, щитовидної залози, шкірний васкуліт, лихоманка, імунна цитопенія, синдром Шегрена, синдром Рейно, субфебрилітет [26, 97, 129, 176, 180, 317, 334, 344, 355]. Також, при ХГС у

54 % випадків реєструються шкірні ураження [74, 129 ]. Пізня шкірна порфірія - найбільш часта форма порфірій і разом з тим рідкісне шкірне захворювання, поширеність якого у загальній популяції - 1 : 5000 - 25 000 населення [97, 173]. Це захворювання пов'язане із зниженням активності печінкового ферменту уропорфіриногендекарбоксилази. Нагромадження в шкірі гідрофобних і гідрофільних фракцій порфіринів сприяє розвитку синдрому гострої шкірної фоточутливості та синдрому крихкості шкіри [74]. Частота виявлення вірусу гепатиту С серед хворих із пізньою шкірною порфірією дуже висока - від 69 % [163] до 79 % [299, 306], причину якої остаточно не з'ясовано. Але, доказовою базою на сьогодні є гіпотеза про зв'язок виникнення пізньої шкірної порфірії із перевантаженням печінки залізом, індукованої ВГС [26,174]. Вивчається роль ХГС, як причинного фактора у хворих на псоріаз - системного автоімунного захворювання, де частота виявлення маркерів ВГС складає від 7,6 % до 10,1 %. Одні автори розглядають наявність ХГС у цього контингенту хворих у якості супутнього захворювання, а інші - як можливий причинний фактор [108, 130 ].

*Ураження нирок при HCV-інфекції.* У хворих з HCV-інфекцією значно частіше знаходять різні форми гломерулопатій. Так, А.А. Sabry у 2002 році, у 38 % пацієнтів Мансурського центру урології та нефрології в Єгипті, виявили антитіла до HCV, у той час коли серед донорів цей показник складає 16 % [125]. Чітку асоціацію хронічної HCV-інфекції з розвитком гломерулопатій підтверджують і інші прижиттєві [172] і аутопсійні морфологічні дослідження, що вказують на високу поширеність уражень клубочків у цій популяції пацієнтів, що досягає 55-71 %. І нарешті, зв'язок між ХГС та захворюваннями нирок підтверджується позитивною динамікою ниркових симптомів на тлі успішної ПВТ [262].

Антитіла до HCV при мембранознопроліферативному гломерулонефриті (ГН) виявляють в 96,4 % випадків у комбінації із кріоглобулінемією, у той час як без неї - у 3,2 % пацієнтів з даною патологією [125].

У Північній Італії, де поширеність ниркової патології різного характеру складає 2,4% [153], а поширеність HCV серед населення менше 3 % [172], частота розвитку ГН у осіб із кріоглобулінемією без HCV реєструється тільки у 5,1% , у той час як у комбінації з HCV - інфекцією - від 13,4 до 31% [125]. Відзначені деякі гендерні особливості в спектрі виявлених ПО. Так, у жінок вони зустрічаються у більш пізньому віці (старше 50 років) і при більшій тривалості захворювання, а ніж у чоловіків. У чоловіків ПО відзначаються у віці 24-45 років і в більшості випадків вже при першому зверненні до лікаря [125].

Розвиток ниркової патології при кріоглобулінемії зумовлений формуванням циркулюючих імунних комплексів, що містять кріоглобуліни, осіданням їх у мікроциркуляторному руслі, з утворенням депозитів та пошкодженням стінки судин, тобто васкулітом [125]. Однак, наявність кріоглобулінемії не є обов'язковою умовою розвитку HCV- асоційованої нефропатії. Показовими, щодо цього є дані прижиттєвого морфологічного дослідження нирок, проведені у хворих із цирозом печінки на тлі ХГС перед трансплантацією. У 25 випадках з 30 у відсутності кріоглобулінів були виявлені різні варіанти гломерулопатій, незважаючи на відсутність у більшості пацієнтів явної протеїнурії та вираженого зниження швидкості клубочкової фільтрації [172, 239].

Допускають, що HCV-інфекція сама по собі може вести до розвитку субклінічних варіантів хронічної хвороби нирок (ХХН). Обсерваційні дослідження, виконані на значних контингентах, показали, що серед інфікованих HCV, у порівнянні з неінфікованими особами, вірогідно частіше виявляється мікроальбумінурія та значна протеїнурія [72, 169, 238, 325]. Причому частота виявлення протеїнурії корелює з наявністю вірусемії (РНК+) [140] і залежить від віку [238, 325] і раси.

В іншому великому епідеміологічному дослідженні показано збільшення ймовірності розвитку дисфункції нирок на 40 % в HCV –

серопозитивної популяції [234]. У кожному разі, з урахуванням значної поширеності HCV - інфекції, її слід розглядати як істотний фактор ризику розвитку ХХН у популяції.

ХГС і ХХН із відсутністю вираженої протеїнурії, важкої артеріальної гіпертензії та зниженням швидкості клубочкової фільтрації мають низький ризик прогресування дисфункції нирок і розвитку термінальної ниркової недостатності. Разом з тим, вони не втрачають клінічної значимості, оскільки відомо, що навіть початкове зниження функції нирок асоціюється зі значним збільшенням серцево - судинної захворюваності та смертності [131]. Не є винятком із цієї загальної закономірності й хворі на ХГС із пошкодженням нирок, серед яких серцево-судинна смертність за даними одного з останніх багатоцентрових досліджень складає 60 % [131, 237, 335].

Представлені дані про поширеність субклінічних форм ХХН у хворих на ХГС мають аспект практичного значення. На думку цієї групи дослідників, скринінг маркерів пошкодження нирок слід проводити у кожного пацієнта з HCV- інфекцією [72]. Виявлення не стільки ознак явної нефропатії, скільки ізольованих сечових змін, мікроальбумінурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації, тенденції до артеріальної гіпертензії може бути ранньою ознакою HCV - асоційованого пошкодження нирок і вимагає відповідних діагностичних і лікувальних заходів [72, 171].

Пошкодження нирок на тлі ХГС у відсутності криоглобулінемії найбільш часто асоціюється з патологією нирок гломерулярного характеру [125]. Однак взаємозв'язків між ХГС і розвитком конкретної морфологічної форми ГН більшість авторів не виявляють [114, 181, 239], за винятком описаного вище комбінації мембранознопроліферативного ГН із персистуючою HCV- інфекцією і криоглобулінемією. При електронній мікроскопії нефробиоптатів хворих на ХГС і ГН, незалежно від морфологічної форми ГН і наявності/ відсутності криоглобулінемії, в 50 % досліджень виявляються вірусоподібні частки в парамезангії [142].

Разом з тим, крім гломерулярного ушкодження, істотними при HCV є тубуло-інтерстиціальні зміни, які, у свою чергу, є важливими предикторами розвитку дисфункції нирок [237].

Регулярною знахідкою в ниркових біоптатах при HCV -асоційованих гломерулопатіях є вірусні білки та нуклеїнова кислота. Імуногістохімічно як структурні, так і неструктурні протеїни HCV у осіб з ГН і ХГС визначаються у різних структурах нирок - капілярних стінках, цитоплазмі мезангіальних клітин, що контактують із судинами, макрофагальних інфільтратах [181].

Частота виявлення протеїнів вірусу, за даними різних авторів, сильно коливається та залежить від виду обумовленого протеїну. Так, С-протеїн HCV був виявлений А.А. Sabry (2002) у 22 % випадків, D. Sansonno (2005) - у 44 % випадків [239], D. Sansonno, L. Gesualdo (1997) - 66,7 % випадків. NS 1-протеїн виявляли у 66,7 % випадків, NS 3-протеїн у 41,7 %, NS 4-протеїн у 16,7 %, NS 5-протеїн у 33,3 % випадків [249, 285], а К. Kasuno (2003) визначили сукупність неструктурних протеїнів (комплементарних комерційному клону TORDJ1-22) у 100% випадків [237]. Оскільки автори використовували різні модифікації імуногістохімічного аналізу, відмінності в частоті виявлення протеїнів зумовлені чутливістю застосованих методик.

Таким чином, наведені дані про наявність окремих протеїнів вірусу [237, 239] і вірусної РНК у різних ниркових структурах у пацієнтів із ХГС і явними ознаками ушкодження нирок дають підстави обговорювати наявність механізмів розвитку та прогресування нефропатій, пов'язаних із цитопатичним впливом HCV-інфекції. Такі механізми можуть бути імуноопосередкованими або прямими, тобто мова йде про ймовірну етіологічну і патогенетичну роль HCV при розвитку ренальних уражень у хворих на ХГС.

У цілому патогенез будь-якої вірусної інфекції складається з декількох етапів: попадання вірусу в тканини, адгезія на поверхні клітин, проникнення усередину клітини, реплікація, складання вірусних часток, вихід із клітини,

що часто супроводжується лізисом клітини-хазяїна. Вірус гепатиту С може проникати в структури нирок із системної циркуляції у вигляді вільних вірусних часток, у комплексах з ліпопротеїдами [181], у складі імунних комплексів, а також, перебуваючи усередині клітин макрофагального ряду [235]. Цілком імовірно, частина вірусних часток, не дивлячись на досить великий розмір (до 49 нм) та їх питому вагу (від 1,17 до 1,22 g/ml) [274], при високому вірусному навантаженні та поки не встановлених інших умовах (наприклад, різкому підвищенні проникності гломерулярних базальних мембран), здатна до фільтрації. Це підтверджується виявленням вірусної РНК у сечі у 11- 62,5 % пацієнтів [171, 177, 330].

До теперішнього часу існує велика кількість досліджень, присвячених взаємодії HCV з різними клітинними структурами: рецепторами CD81 [177, 245, 263], рецепторами до ліпопротеїдів (LDL) [181, 274], двома підвидами С-типу лектинів: асіалоглікопротеїновими рецепторами [235] і CD 209-рецепторами [236], скевінджер рецепторами людини класу В типу I [178, 236, 249], гепарансульфатами клітинних поверхонь [178].

Доведене виявлення рецептора CD81 та одного із неструктурних білків HCV (NS 3-протеїну) у нирках пацієнтів з поєднанням ХГС і патології ниркових клубочків, досить переконливо свідчить про можливість проникнення вірусу в клітини нирок з наступною його реплікацією [72]. Ці спостереження дозволяють припускати, що прямі або імуноопосередковані цитопатичні ефекти HCV у цій категорії хворих можуть бути одним з механізмів ушкодження нирок і, пояснювати ознаки гломерулопатій.

Адгезія вірусу на клітинних поверхнях закінчується проникненням у цитоплазму, що підтверджується експериментально внутрішньоклітинним виявленням РНК вірусу й вірусних протеїнів у різних структурах нирок [237]. Виявлення реплікативних ланцюгів РНК [99, 104] також з великою імовірністю свідчить про можливість реплікації вірусу в нирковій тканині.



Загальні клінічні ознаки ушкодження нирок у пацієнтів з HCV можуть варіювати від безсимптомних змін в аналізах сечі (протеїнурії, мікрогематурії) до розвитку швидко прогресуючого нефритичного синдрому та гострого ушкодження нирок ренального характеру. У ряді випадків, особливо при латентному перебігові інфекції, ниркова симптоматика може бути клінічним дебютом інфекційного процесу [139, 239] і/ або домінувати в картині захворювання й визначати найближчий його прогноз [138, 141].

На закінчення необхідно відмітити, що асоційоване із ХГС пошкодження нирок досить поширене, може мати різні механізми розвитку та різноманітні клініко-морфологічні ознаки. Очевидно, що більш детальне їх вивчення може суттєво поліпшити якість і своєчасність діагностики й лікування таких пацієнтів, а, отже, і віддалений прогноз.

Таким чином, аналіз літератури, присвячений поза печінковим ознакам, свідчить про патогенетичну неоднорідність уражень при ХГС. Хоч на сьогодні проведено цілий ряд досліджень, присвячених ролі ВГС у розвиткові уражень багатьох органів і систем, проте залишається недовивченим питання впливу HCV- інфекції на  $\beta$  - клітини підшлункової залози та секрецію інсуліну.

## **1.2 Роль вірусної інфекції у патогенезі цукрового діабету**

В останній час велика увага відводиться ролі вірусної інфекції в етіології ЦД. Вперше припущення про роль вірусів у виникненні ЦД зареєстровані у 1964 році після виникнення 4 випадків ЦД у дітей після перенесеного епідемічного паротиту. Пізніше встановлено, що через 1-2 роки після епідемії паротиту різко збільшується захворюваність на ЦД у дітей [285, 288].

У 1971 році з'явилося повідомлення про ЦД у дітей у віці після першого року життя, які мають вроджений кір. Пізніше було встановлено

взаємозв'язок ЦД із ентеровірусами типу Коксакі В, що викликають енцефаломіокардит немовлят, і цитомегаловірусом (ЦМВ) [38, 211].

Доведено, що клінічній маніфестації ЦД передують інфекції, спричинені вірусами краснухи, епіпаротиту, вітряної віспи, гепатиту, Епштейна - Барра, цитомегаловірусу, грипу, і інші, збудники які мають тропізм до острівців підшлункової залози, накопичуються в них і реплікуються в інсулярному апараті [285].

Патогенетичне значення вірусної інфекції у розвитку ЦД підтверджене експериментальними дослідженнями А. Elshebani та співав., які виявили, що штами ентеровіруса із групи Коксакі В, отримані від хворих із вперше виявленим ЦД 1 типу, здатні проникати у острівцеві клітини підшлункової залози та ініціювати їх деструкцію *in vitro* [ 208, 221]. На тваринних моделях доведено, що виникнення діабету у мишей опосередковане вірусом із групи Коксакі В, оскільки ці віруси виявлені в острівцевих клітинах підшлункової залози при імунофлуоресцентному дослідженні. Однак, як показали подальші дослідження, для реалізації тригерної дії віруса важливим є наявність в генотипі алелів генетичної схильності до діабету [288 ].

У визначених лініях тварин, генетично схильних до діабету, інюкуляція вірусу Коксакі В вела до гіперглікемії уже в гострій фазі захворювання, тоді як у іншій лінії експериментальних тварин порушення вуглеводного обміну під впливом вірусної інфекції виникало значно рідше. Інокуляція вірусу Коксакі В4 у мишей викликає запальний процес у  $\beta$ - клітинах (інсуліт), на тлі якого протягом 5 днів відмічається зниження рівня глюкози у крові внаслідок вивільнення інсуліну із пошкоджених  $\beta$ - клітин. В наступні два тижні вміст глюкози у крові сягає рівня, однакового з рівнем у тварин з експериментальним діабетом. В острівцях Лангенгарса при цьому спостерігається лімфоїдна інфільтрація [194, 221, 225 ].

Інокуляція мишам культури вірусу Коксакі В4, яку виділено від дитини, що померла через 1 тиждень після госпіталізації з приводу кетоацидозу, викликала гіперглікемію та розвиток запалення з подальшим некрозом  $\beta$ - клітин. При проведенні досліджень з флуоресцинмаркованими антивірусними антитілами на  $\beta$ - клітинах були виявлені вірусні антигени. Результати дослідження на тваринах разом із клінічною картиною підтверджують роль вірусної інфекції в етіології ЦД [194, 353 ].

Також є дослідження в яких показано, що через 1-2 роки після перенесеного епідемічного паротиту збільшується кількість осіб з ЦД 1 типу, а у деяких дітей навіть в гострий період можливі порушення вуглеводного обміну, аж до розвитку діабету з кето ацидозом [353 ].

Доказом вірусного пошкодження клітин підшлункової залози є дані отримані Richardson S. та співав., які знайшли білок оболонки ентеровірусу Коксакі 4 у 61% пацієнтів з ЦД 1 типу, тоді як у контрольних зразках вони практично не зустрічалися [229 ].

Роль вірусної інфекції в розвитку ЦД 1- го типу підтверджується сезонністю захворюваності: часто вперше діагностовані випадки ЦД припадають на осінні та зимові місяці з піком захворюваності інфекцій у жовтні та січні. У цей же період у крові хворих на ЦД реєструються максимально високі титри антитіл до вірусів або за допомогою імунофлуоресцентних методів дослідження - антигени вірусів в острівцях Лангерганса у пацієнтів, померлих від ЦД [288].

Вважають, що дія вірусів на Р-клітину підшлункової залози може реалізовуватися декількома шляхами. Перший: механізм молекулярної мімікрії, при якому імунна відповідь, спрямована на вірусний антиген, схожий на власний антиген р- клітини, пошкоджує і саму острівцеву клітку.

М. С. Noneman і співавт. (1998) визначили ділянки ротавірусів, вірусу гепатиту С, цитомегаловірусу та деяких інших вірусів, які були гомологічні автоантигенам тірозинфосфатази ІА-2  $\beta$ - клітини. Вони припускають, що Т-

клітини, реактивні до цих вірусів, можуть ініціювати автоімунні реакції до  $\beta$ -клітин через механізм молекулярної мімікрії [231].

Експериментальна роботи довели, що вірусна інфекція через механізм "молекулярної мімікрії" може порушити автотолерантність і ініціювати каскад автореактивних процесів, які здатні вести до деструкції специфічних клітин. Так, ними був експресований вірусний ген, як автоантиген, у  $\beta$ -клітину підшлункової залози мишей. У тварин виник інсулінзалежний ЦД, як після вірусної інфекції, з посиленням продукції прозапальних цитокінів, насамперед ІФН- $\gamma$ , і експресією костимулюючих молекул B7.1 в острівцях Лангерганса [348].

Відомо, що цитомегаловірус здатний блокувати внутрішньоклітинний транспорт пептидів на молекулах головного комплексу гістосумісності, що приймає участь в імунних реакціях. Моноклональні антитіла до одного з антигенів  $\beta$ -клітин з молекулярною масою 38 кДа здатні реагувати з антигенами цитомегаловіруса. Це припускає можливу участь цитомегаловіруса в імунних реакціях, що сприяють виникненню ЦД. У дітей, які померли від дисемінованої цитомегаловірусної інфекції, знаходили вірусні включення в  $\beta$ - клітинах підшлункової залози [348, 360, 365].

Останні дослідження U. Christen і M. G. von Herrath (2004) на експериментальних тваринних моделях довели, що перехресна реактивність (антигенна мімікрія) сама по собі не ініціює автоімунні процеси, але посилює вже наявні автоімунні стани шляхом реактивації автореактивних клітин [168, 182].

Друга гіпотеза дії вірусної інфекції на тканини (клітини) організму припускає, що віруси модифікують поверхневі антигени в імуногенні форми, стимулюють експресію антигенів на поверхні р-клітини, у нормі не присутніх на ній, та проявляють цитолітичну дію на р-клітину [92, 313].

До вірусів, що індукують р- клітинні автоімунні реакції, відносять ретровіруси, реовірус, віруси краснухи, кору, цитомегаловірус, еховіруси та

вірус Епштейна- Барра. До вірусів, що викликають цитоліз р- клітин - вірус енцефаломіокардиту. Імовірно, що вірус Коксакі може спричинити, і ініціацію автоімунних процесів, і прямий цитолітичний ефект. Вважають, що тривала персистенція вірусу в організмі хазяїна викликає автоімунні реакції, направлені до тканин та клітин організму [90, 194, 230]. Підтверджена роль ентеровірусів у збільшенні продукції автоантитіл до р-клітин через експресію ІФН- $\gamma$  [258]. У 2005 році в експерименті на мишах лінії NOD доведено, що їх інфікування вірусом Коксакі В4 прискорює розвиток інсулінозалежного ЦД. ІЛ-4 і ІФН- $\gamma$  - беруть значну участь у перебігові патологічних реакцій [168].

Отже, ряд науковців [6,95, 164, 196, 305 ] доводить, що вірусна інфекція в осіб з генетичною схильністю до ЦД здатна викликати гостре пошкодження  $\beta$ - клітин або веде до персистенції вірусу з наступним розвитком аутоімунних реакцій в острівцевій тканині.

Проведення експериментальних досліджень на тваринах, показує, що інфекційний агент здатний викликати збільшення кількості лімфоцитів і конкуренцію їх з іншими лімфоцитами, що приймають участь у автоімунному процесі, також можливий розвиток супресорної відповіді на інфекцію [288, 354 ].

З кінця ХХ століття встановлюється роль збудників вірусних гепатитів у формуванні ЦД. Багатьма авторами у розпал гострого вірусного гепатиту були описані перші клінічні ознаки ЦД, що дозволило їм визнати гострий вірусний гепатит, як фактор маніфестації ЦД [35, 196, 305].

На сьогоднішній день практично у всіх країнах світу відмічено тісний взаємозв'язок між розвитком ВГ та ЦД. Спостерігається більш висока (у 6-10 разів у порівнянні із загальною популяцією) частота інфікування ВГ у хворих з ЦД як 1, так і 2 типів [164, 213, 251, 252, 318, 345]. Частіше з розвитком ЦД асоціюється хронічна HCV- інфекція, значно рідше - HBV-інфекція. В останні роки особлива увага фахівців зосереджена на здатності HCV до позапечінкової локалізації та пов'язаними із цим системними ознаками

інфекції [166, 211, 216, 369]. Реплікація вірусу встановлена в мононуклеарних клітинах крові, фібробластах, клітинах лімфовузлів, селезінки, кісткового мозку, в ендотелії судин, епітелії слизових оболонок, у нирках, наднирниках, кишечнику, шкірі, а також у нервових клітинах. Тобто, отримані клініко-епідеміологічні та молекулярно-біологічні докази ролі HCV у якості одного з етіологічних факторів розвитку ендокринних, гематологічних, шкірних, нейром'язевих, суглобових, ниркових ускладнень, автоімунних уражень легень, серця та судин, слинних залоз і очей. З ендокринних ознак найбільш часто зустрічаються захворювання щитовидної (гіпертиреоз, гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит) та підшлункової залоз (ЦД, автоімунний панкреатит, що відноситься до групи ризику розвитку ЦД) [38, 164, 318].

Контрольоване дослідження з поширеності факторів ризику ХГС у хворих на ЦД показало, що ВГ може відігравати безпосередню роль у розвитку захворювання. Було виявлено, що хворі на ЦД мали у кілька разів більшу частоту інфікування HCV у порівнянні з донорами (11,5 % проти 2,5 %) [219].

У той же час, пацієнти із ХГС частіше хворіють на ЦД, а ніж із ХГВ [285]. Так, за даними деяких авторів, поширеність ЦД у пацієнтів з виявленими антитілами до ВГС коливається від 16,3 до 27,6 %, а при захворюваннях печінки - сягає 57 %, що дозволяє припустити, що ЦД може бути одним із позапечінкових захворювань, асоційованих ВГС [127, 144].

Антигени HCV, РНК HCV у реплікативній і інтегрованій формах виявлені в ацинарних і ендокринних клітинах підшлункової залози та панкреатичному секреті [82]. Не спростовується, що вірусна інфекція має пряму, пошкоджувальну дію на мембрану  $\beta$ -клітин, що веде до її деструкції або зміни антигенних властивостей мембран, інсуліту, супроводжується лімфоїдною інфільтрацією, деструкцією острівців Лангерганса, що в кінцевому результаті формує інсулінову недостатність [90, 241].

Важливе місце у розвитку автоімунної деструкції  $\beta$ - клітин займають зміни в системі цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6), фактора некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), інтерферонів (ІНФ), що спричинюються в результаті інфікування гепатотропними вірусами [300, 327].

Допускається, що віруси можуть виступати в якості фактора, що ініціює автоімунні процеси в інсулярному апараті підшлункової залози [38, 92, 188, 219, 248, 256, 285]. У HCV інфікованих хворих на ЦД 2 спостерігається висока частота виявлення автоантитіл. У 36% HBV і HCV - інфікованих хворих ЦД 2 розвивається автоімунний повільно прогресуючий ЦД із наявністю автоантитіл до  $\beta$ - клітин і низькою секрецією інсуліну [90, 127, 312].

Групою дослідників із Білорусії у 2011 році були проведені дослідження частоти виявлення антитіл до інсуліну у пацієнтів із ХГС, ЦД та поєднаною патологією ЦД і ХГС. Результати показали, що антитіла до інсуліну були виявлені у всіх групах, причому в групі пацієнтів із ХГС встановлено високий ризик розвитку ЦД (31,1 %), тоді як рівень глюкози та інсуліну у даної групи був в межах норми. Автори вважають, що це є результатом реакції імунної системи у відповідь на антигени HCV, що локалізуються в підшлунковій залозі на доклінічній стадії розвитку ЦД, що підтверджує взаємозв'язок вірусної інфекції з розвитком ЦД [35, 272].

Результати порівняльного аналізу показників активності органоспецифічних ферментів та маркерів HCV- іфекції у 97 пацієнтів із ЦД показали, що антитіла до вірусу гепатиту С (anti-HCV) були виявлено у 14,4 % обстежених, причому у кожного третього (33,3 %) з них ЦД був встановлений вперше. Із 807 пацієнтів із ЦД, обстежених на активність аспаратамінотрансферази (АсАТ) і аланінамінотрансферази (АлАТ), у 181 (22,4 %) рівні активності ферментів, були вище норми, причому у 31 пацієнта із них (17,1 %) ЦД був виявлений уперше. Значна частота виявлення маркера HCV- іфекції, що поєднується із гіперферментемією, особливо серед

пацієнтів із вперше виявленим ЦД, припускає активну участь HCV у походженні та маніфестації порушень вуглеводного обміну [273].

За даними Мі Агао та співавт. (2003) в Японії антиВГС виявлені у 10,5 % хворих на ЦД 2 типу, а у 1,1 % - маркери ВГВ [319]. У Китаї S. Q. Yang та співавт. (2003) встановили, що у хворих на ЦД 2 типу антиВГС виявляються у 3 рази частіше, ніж у здорових осіб ( $p < 0,05$ ), а HBsAg - з тією ж частотою, що й у контрольній групі [326].

Контрольоване дослідження з поширеності факторів ризику ХГС у хворих на ЦД довело, що ВГ може відігравати безпосередню роль у розвитку захворювання. Було виявлено, що хворі на ЦД мали у кілька разів більшу частоту інфікування HCV у порівнянні з донорами (11,5 % проти 2,5 %) [252].

У той же час, пацієнти із ХГС частіше хворіють на ЦД, а ніж хворі з ХГВ [223]. Так, за даними деяких авторів, поширеність ЦД у пацієнтів з виявленими антитілами до ВГС становить від 16,3 до 27,6 %, а при захворюваннях печінки - сягає 57 %, що дозволяє припустити, що ЦД може бути одним із позапечінкових захворювань, асоційованих з ВГС [127, 144, 223]. С. О. Zein і співавт. (2002) провели проспективне дослідження з вивчення поширеності діабету серед HCV-інфікованих пацієнтів, що не отримували інтерферонотерапію, у порівнянні із загальною популяцією, та вивчили зв'язок між діабетом та зниженням метаболізму глюкози і гістологічною картиною хворих. Загальна поширеність діабету у когорті склала 14,5 % у порівнянні з 7,8 % у загальній популяції ( $p = 0,0008$ ), і з 7,3 % у групі осіб із захворюваннями печінки без HCV. Поширеність діабету була вище серед HCV-інфікованих пацієнтів із прогресуючими захворюваннями печінки у порівнянні з хворими на ранніх стадіях захворювання ( $p = 0,0004$ ). Прогресуюче гістологічне ураження печінки дозволяло прогнозувати ЦД після спростування інших відомих факторів, що впливають на розвиток діабету. Спадковість була другим незалежним предиктором розвитку ЦД у



HCV-інфікованих пацієнтів. У результаті виявили, що розповсюдженість діабету вище серед інфікованих хворих у порівнянні із загальною популяцією. Причому, розвиток діабету не був зумовлений маркерами ожиріння, що вказує на особливий багатofакторний патогенез діабету при HCV - інфекції [370].

За даними третього національного дослідження стану здоров'я та харчування (NHANES III), пацієнти у віці  $\geq 40$  років, інфіковані ВГС, мали у три рази вищий ризик розвитку ЦД -2, а ніж пацієнти з ЦД-1.

Група авторів на чолі з S. Rouabhia у 2006 році на конгресі ALFEDIAM у Парижі оголосила результати ретроспективного дослідження, до якого було залучено 739 пацієнтів з Алжиру. У ньому було доведено, що поширеність HCV вище серед пацієнтів із ЦД, антитіла до ВГС виявлено у 17,5 % хворих з ЦД, і 8,4 % хворих без ЦД ( $p < 0.01$ ). Однак, після аналізу віку хворих, ця відмінність статистично значущою виявилась тільки у пацієнтів у віці між 40 і 65 роками (22,2 % проти 9,3 %,  $p = 0,024$ ) [165].

Montano-Loza A. J. та співав. (2009) отримали дані про більшу частоту ЦД-2 у хворих на ХГС, а ніж у хворих з іншими вірусними хворобами печінки [164, 258, 365].

За результатами спостережень Amedeo L. та співавт. (2009) було встановлено, що у HCV-позитивних пацієнтів із хронічним гепатитом спостерігався рівень глюкози у три рази вище від норми у порівнянні із пацієнтами HCV-негативними з іншими захворюваннями печінки. Тобто, частота порушень вуглеводного обміну була вище у хворих з антитілами до ВГС [240].

Поряд із багаточисельними даними про тісний взаємозв'язок ВГ та ЦД та підвищений ризик ЦД-2 у хворих на хронічну HCV- інфекцію [60] є окремі повідомлення, які не підтверджують цих спостережень. Є ряд досліджень, що не довели взаємозв'язок вірусних гепатитів і ЦД. Так, Kaabia і співав. (2009) у Тунісі виявили HCV інфекцію в 1259 пацієнтів із ЦД і в 1315 пацієнтів без

ЦД. Дослідники встановили, що частота антитіл до HCV була низька в пацієнтів з ЦД і в групі контролю, без істотних відмінностей між групами (1,3 % проти 0,6 %,  $p=0,057$ ) [165]. Результати цього дослідження не відповідають результатам інших науковців, виконаних у інших країнах світу, які виявили більш високу поширеність ВГС у хворих на ЦД [314, 328]. Montenegro L. та спів. (2013) теж не змогли підтвердити цю асоціацію за відсутністю дисфункції печінки [363].

Отже, отримані в останні роки дані про більш високу розповсюдженість ВГС у хворих на ЦД є суперечливі. У літературі є спроби довести, що вірусні гепатити впливають на перебіг ЦД [164, 196]. Однак, патогенетичні взаємозв'язки частоті асоціації вірусних уражень печінки та ЦД на сьогодні вивчені недостатньо [185, 305]. Майже відсутні публікації про мікроангіопатії у хворих на ЦД поєднаний із ХГС, на що власне вказує Vanni E. і співав. [214]. Також, поодинокими є повідомлення про ЦД-2, як сприяючий чинник для HCV-інфекції [250, 252, 361].

У низці епідеміологічних досліджень показано, що у 24–88 % хворих на ЦД виявляються діабетичні гепатопатії, серед яких найчастіше зустрічається неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [37-74, 77-98, 112, 123, 124, 329]. В існуючих стандартах щодо постановки діагнозу і терапії хворих на ЦД 2 типу рекомендовано використання терміну «діабетичний гепатоз».

Проте, на нашу думку, цей діагноз достатньою мірою не відображає ступеня ураження печінки, не передбачає виявлення гепатотропних вірусів та не віддзеркалює їхнього значення у розвитку мікро- та макросудинних уражень, а також не дає можливості обґрунтованого використання тієї чи іншої тактики терапії даної патології.

*Особливості перебігу повільнопрогресуючого автоімунного цукрового діабету.* На сьогодні все більше уваги приділяється вивченню стану імунної системи не тільки у хворих на ЦД-1, але й на ЦД-2. У типових випадках

визначення типу ЦД не викликає діагностичних сумнівів. Вважається, що ЦД-1 виникає у молодих хворих і характеризується гострим початком з розвитком кетоацидозу та виразною клінічною симптоматикою. ЦД-2 більш характерний для "повних" літніх хворих, при цьому компенсація вуглеводного обміну досягається дотриманням дієти та призначенням пероральних цукрознижуючих препаратів [90, 140].

У подальшому групами дослідників з різних країн світу активно вивчався особливий тип ЦД. Припущення про існування особливого варіанту перебігу ЦД-1 у дорослих вперше виникли в середині 80- років, коли було опубліковано дані про високу частоту (14 % випадків) виявлення автоантитіл до цитоплазматичного компоненту  $\beta$ - клітин (ІСА) у дорослих хворих у Фінляндії з первинним діагнозом ЦД-2 [273, 312].

Дослідниками обговорювалася гетерогенність ЦД-1. Виділена група складалася із хворих з особливим варіантом перебігу ЦД-1: нормальною або близькою до неї масою тіла, швидким виникненням інсулінозалежності, наявністю ІСА, зниженою секреторною відповіддю С-пептиду у відповідь на стимуляцію глюкагоном у порівнянні з ІСА- негативними хворими ЦД 2 типу. У наступній роботі визначили в ІСА-позитивних хворих HLA- алелі, характерні для ЦД-1, і високу частоту антитіл до антигенів щитоподібної залози [357].

Т. Tuomi та співавт. (1993) була визначена висока частота виявлення GADA у хворих, що знаходились під наглядом з приводу ЦД 2 типу, з дебютом захворювання у віці старше 35 років. Як мінімум протягом 6 місяців у них були відсутні кетоацидоз і кетонурія на тлі лікування дієтою або пероральними цукрознижуючими препаратами. У підгрупі хворих з дефіцитом інсуліну GADA зустрічалися у 76 % випадків, у підгрупі без дефіциту інсуліну - у 12 % [162]. Оскільки автоантитіла до антигенів  $\beta$  - клітин є основними маркерами їх автоімунного пошкодження, отримані результати дозволили зробити висновок про існування у дорослій популяції

особливого варіанту перебігу автоімунного ЦД, а, саме, автоімунного діабету дорослих, що повільно прогресує (LADA) [282, 283, 312].

У літературі часто зустрічаються такі його назви: цукровий діабет тип 1,5, цукровий діабет з пізнім автоімунним початком [226, 282, 312, 321, 357]. Р. Z. Zimmet (1999) дав таке визначення: "Автоімунний діабет, що розвивається у дорослих, може клінічно не відрізнятися від ЦД-2 й проявлятися повільним погіршенням метаболічного контролю з наступним розвитком інсулінозалежності" [370]. Він виділив основні діагностичні критерії LADA: низький рівень базального та стимульованого С-пептиду; наявність автоантитіл до ICA, GAD, до інсуліну, тірозинфосфатази; HLA-алелі, характерні для ЦД-1. Автоімунний характер LADA підтверджується у цих хворих високою частотою генів, що відносяться до HLA II класу, що і є генами високого ризику розвитку ЦД-1 [226].

У ході дослідження UKPDS проводилося визначення GADA і ICA у 3672 хворих з типовим ЦД-2. Автоантитіла до  $\beta$ -клітин (GADA і ICA) були виявлені у 12 % обстежених. Частка ICA-позитивних склала – 6 %, GADA-позитивних – 10 %. Наявність автоантитіл асоціювалось з більш молодим віком та клінічними ознаками, характерними для ЦД-1 (нижчий ІМТ, молодший вік встановлення діагнозу, знижена функція  $\beta$ -клітин). У хворих віком більше 55 років на час встановлення діагнозу GADA- і ICA-позитивні та негативні групи по ІМТ відрізнялися незначно [362].

Інсулінозалежність в GADA- і ICA-позитивних протягом перших 6 років захворювання розвивалася практично у 2 рази рідше у хворих віком більше 55 років, а ніж у більш молодому віці. Був зроблений висновок, що в молодих хворих з ЦД 2 типу з позитивними антитілами фенотип був схожий із класичними рисами, характерними для ювенільного ЦД-1. Як фенотип, так і наявність автоантитіл вказували на високу ймовірність розвитку інсулінозалежності. У літніх хворих фенотип не був визначальним, і тільки наявність автоантитіл вказувала на ймовірність розвитку інсулінозалежності

[362]. Також було показано, що виявлення GADA і ICA у пацієнтів відносно молодого віку (25-34 років) асоціювалося з HLA- алелями, характерними для ЦД-1. При цьому у хворих віком старше 55 років практично не знайдено зв'язки із специфічними для ЦД-1 HLA- генотипами [362].

Дослідниками обговорюється гетерогенність автоімунного діабету серед дорослих. Ряд досліджень доводить наявність комбінацій автоантитіл до  $\beta$ - клітин і їх високого титру у хворих з ожирінням, що дозволяє зробити висновок, що надлишкова вага не є чинником, який спростовує наявність LADA і необхідність інсулінотерапії [357, 362].

J. P. Palmer і співавт. (2003) виділяють три окремі популяції серед дорослих хворих, що страждають автоімунним діабетом [282, 312].:

1. LADA;
2. ЦД-1 з пізнім початком;
3. хворі з фенотипом ЦД-2, у яких визначалися антитіла до  $\beta$ - клітин.

Автори вважають, що до LADA слід віднести хворих старше 35 років без ожиріння. У хворих же з фенотипом ЦД-2 (тобто, з надлишковою вагою та з інсулінозалежністю) і з антитілами до  $\beta$ - клітин, тип діабету повинен класифікуватися як "LADA з ожирінням" або LADA-тип 2 [312]. Обстеження з використанням клемп-методу не виявило значних відмінностей у периферичній чутливості тканин до інсуліну у хворих з LADA і надлишковою вагою та у хворих з ЦД 2 типу [321]. M. Vehme і співавт. (2003), а також A. Carlsson (2000) у своїх роботах підтверджують присутність інсулінорезистентності у хворих з LADA [272, 273].

У 2005 р. опубліковане дослідження, присвячене особливостям поширеності та перебігу повільно прогресуючого автоімунного діабету дорослих (LADA) в Ісландії. Частота цього типу діабету склала близько 10% серед хворих із ЦД 2 типу, з них у 47 % було діагностовано метаболічний синдром [293]. A. Falorni (2003) висловив припущення, що розвиток LADA може бути результатом взаємодії генетичних факторів, що ведуть до автоімунних реакцій до  $\beta$ - клітин підшлункової залози та до розвитку ЦД 2

типу [218]. Японськими вченими у 2004 р. було опубліковано клінічне спостереження, яке показує можливість появи GADA на тлі ЦД 2 типу у пацієнтки раніше GADA- серонегативної [340].

Автоімунний процес при LADA має ряд особливостей. Основні види автоантитіл у хворих з LADA - це GADA і ICA, причому GADA визначаються набагато частіше [307]. Темпи зниження секреторної функції  $\beta$ -клітин при LADA повільніше, а ніж при ЦД-1, залишкова секреція зберігається довгі роки [91].

GADA були ідентифіковані в 1982 р. Існують дві ізоформи молекули GAD - GAD 65 і GAD 67, кожна з яких кодується різними генами. Із цих двох ізоформ GAD 65 переважає в острівцевих клітинах підшлункової залози [6, 38]. В останні роки опубліковано ряд робіт, що вказують на велике значення саме GADA у діагностиці LADA і в наступному розвитку інсулінової недостатності. Ці дослідження підтверджують високу значимість GADA у діагностиці LADA в осіб старше 35 років [261, 336, 342]. Більш ніж у 80 % у хворих з LADA протягом декількох років виникає потреба в інсуліні і є ризик виникнення інших органоспецифічних автоімунних захворювань. Тому рекомендовано проводити дослідження з визначення GADA у всіх хворих на ЦД [219]. У порівнянні із хворими на ЦД-2, у хворих з LADA уже на час постановки діагнозу відзначається більш низький базальний і стимульований рівень С-пептиду.

У 2002 році Н. Borg і співавт. оголосили результати 12- річного проспективного дослідження, що проводилось у Швеції. Воно показало, що повна  $\beta$ -клітинна недостатність за 12 років спостерігалася у хворих з позитивними антитілами до  $\beta$ - клітин у дебюті захворювання. При комбінації автоантитіл темпи зниження секреції інсуліну були вище. У GADA - позитивних хворих повна  $\beta$ - клітинна недостатність до п'ятого року спостереження відзначалася в 17 % випадків, через 12 років - уже в 80 % (як і у випадку комбінації двох видів автоантитіл) [162].

М. R. Heitmeier і співавт. (2001) оголосили результати надзвичайно важливого дослідження, яке розкриває механізми виникнення автоімунних деструктивних процесів у  $\beta$ - клітинах підшлункової залози внаслідок дії вірусів. В експерименті ними було переконливо показано, що саме прегеномна РНК вірусів стимулює автоімунні процеси в Р- клітинах через посилення продукції ІЛ-1 $\alpha$  макрофагами, ІФН- $\gamma$ , оксиду азоту, інгібування синтезу інсуліну, що веде до деструктивних процесів у р- клітинах [313].

У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив рівня вірусного навантаження HCV на частоту виявлення GADA та ICA. Однак, у деяких роботах є вказівки на виявлення автоантитіл у хворих з HCV-інфекцією, без уточнення кількості РНК віруса [127, 223, 337].

*Стеатоз печінки та інсулінорезистентність у хворих на хронічну HCV – інфекцію.* Останнім часом увагу дослідників привертає наявність СП у пацієнтів з ХГС. Епідеміологічні та клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, особливо інфікованих ГС, відмічається більш висока поширеність порушення толерантності до глюкози, ніж серед населення у цілому [196, 228].

У пацієнтів з ВГС СП реєструється у 2,5 раза частіше, а ніж у загальній популяції, жирова дистрофія гепатоцитів є близько у 50 % інфікованих пацієнтів [116, 368].

Диференціюють дві можливі форми стеатозу при ХГС: метаболічний та вірусіндукований [73, 368]. Метаболічний стеатоз може розвиватися у хворих з будь яким генотипом вірусу, але найчастіше це відбувається при наявності МС. Виникнення метаболічного стеатозу безпосередньо не пов'язане з інфекцією ВГС, однак наявність цієї патології печінки може асоціюватися з прогресуванням фіброзу [73,203].

Друга форма стеатозу у пацієнтів з ХГС може виникати як результат прямого впливу вірусу, переважно це стосується 3-го генотипу, шляхом взаємодії між core протеїном ВГС та гепатоцитом, механізм якої ще не

достатньо вивчено [287]. Цей тип СП також призводить до швидкого прогресування захворювання. Доведено роль вірусіндукованого стеатозу, як єдиного шляху цитопатичної дії вірусу ГС [73, 246, 368]. Ряд дослідників доказали, що СП при ХГС асоціюється з вищою частотою розвитку ГЦК, незалежно від віку, наявності ЦП та лікування інтерферонами [217, 301]. Макровезикулярний стеатоз у пацієнтів з ВГС- інфекцією локалізується в перипортальних зонах на відміну від централобулярного стеатозу, який є характерним для істинної НАЖХП [368]. Усе це нашоує на думку, що ВГС може напяму зумовлювати стеатоз у пацієнтів з ХГС, а ніж бути просто випадковою знахідкою.

У низці досліджень виявлено пяму залежність між вираженістю СП та вірусним навантаженням при 3-му генотипі ВГС [203, 246, 352]. В цьому випадку СП може мати зворотній розвиток при досягненні СВВ на ПВТ, однак, при рецидивах інфекції ВГС він знову з'являється [203, 351, 368]. Всі ці знахідки вказують на безпосередню здатність 3-го генотипу ВГС індукувати розвиток гепатостеатозу у пацієнтів з ХГС.

Результати проведених досліджень останніх років довели, що інші генотипи вірусу, зокрема 1b, також чітко асоціюються з гепатостеатозом, тому було запропоновано нове визначення: вірусасоційований стеатогепатит (ВАСГ) [301, 346]. В окремих роботах вказано на зниження ступеня СП при досягненні СВВ у пацієнтів з 1 генотипом. Зокрема, в одній з них було встановлено зменшення стеатозу у 46 % та повне його зникнення у 29 % хворих з 1 генотипом при досягненні СВВ. У цій же роботі, доведено зменшення вираженості стеатозу в осіб з 3-м генотипом вірусу після зниження маси тіла, що підтверджує, що «фактори хазяїна» також беруть участь у розвитку СП [116].

Неоднозначними є результати досліджень впливу СП на прогресування фіброзу. Так, описано позитивну кореляцію між гепатостеатозом та прогресуванням фіброзу при інфекції ВГС [217, 301, 366]. В інших роботах,



при оцінці факторів, асоційованих зі стеатозом, зв'язок між ним та фіброзом був недостовірним [352]. Одні автори вказували на кореляцію стеатозу із фіброгенезом лише при 1-му генотипі, інші доводили специфічну асоціацію лише з 3-м генотипом, стеатозом та прогресуванням фіброзу [346, 347]. У кількох дослідженнях наявність стеатозу асоціювалася з прогресуванням фіброзу незалежно від генотипу [217].

Отже, питання щодо зв'язку між стеатозом та фіброзом печінки при ХГС, а також щодо впливу генотипу вірусу на фіброгенез при цьому захворюванні остаточно не з'ясований. Більшість дослідників вважають, що СП є кофактором прогресування патології печінки при ХГС [217, 347, 352].

Таким чином, протягом останнього десятиліття виявлено асоціацію між ВГС- інфекцією, стеатозом печінки, інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом 2 типу, однак причинно-наслідкові зв'язки, які лежать в основі співіснування цих феноменів, остаточно не з'ясовані. На думку багатьох авторів, наявність стеатозу та/чи ІР при ГС впливає на прогресування фіброзу та відповідь на противірусну терапію при ХГС [217, 266, 269, 351, 366].

Механізми, за допомогою яких ВГС та його структурні субодиниці зумовлюють накопичення жиру в гепатоцитах вивчено недостатньо. Це спричинено відсутністю адекватних культур тканин і тваринних моделей, які б підтримували реплікацію вірусу ГС. Наявні дані ґрунтуються на результатах експериментів на системах, які надлишково експресують окремі білки вірусу в культурі клітин, та на трансгенних мишах [73, 244].

Описано кілька механізмів, через які ВГС може безпосередньо спричинити стеатоз печінки. Так, ВГС може вражати біосинтез жирних кислот, збірку та секрецію тригліцеридів і пероксидацію ліпідів [131, 244].

Також показано локалізацію core-протеїну ВГС на периферії тригліцеридзбагачених жирових включень та на цитозольній поверхні мембрани ендоплазматичного ретикулуму, який разом з ліпідами та іншими протеїнами може брати участь у збірці ліпопротеїдів дуже низької щільності і

таким чином порушувати секрецію тригліцеридів гепатоцитами. Секреція ліпідів також може бути порушена через вплив ВГС на активність мікосомального тригліцеридтранспортного протеїну, який бере участь у синтезі та секретії ліпопротеїдів дуже низької щільності, які містять аполіпопротеїн-В [245, 287]. Усе це призводить до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах та розвитку СП. Хоча накопичення внутрішньоклітинного жиру в гепатоцитах відбувається при інфікуванні ВГС різних генотипів, експресія core-протеїну ВГС 3-го генотипу призводить до накопичення жиру, втричі виразнішому, ніж при 1-му генотипі [284].

Для подальшого дослідження механізмів, через які різні генотипи ВГС можуть по-різному впливати на депонування жирів у печінці, Jackel Cram та співавт. вивчали ліпідний синтез та акумуляцію тригліцеридів у культурі клітин гепатоми, трансфікованої серцевинними генами генотипів 3a та 1b ВГС з визначенням ефекту цих генів на експресію FAS-ліганда, який відіграє основну роль у синтезі жирних кислот [284]. Вони показали, що активність FAS-ліганда була вищою при генотипі 3a порівняно з генотипом 1b ВГС. Встановлено, що фенілаланін у 164-й позиції у core-протеїні 3-го генотипу є ключовим у детермінації посиленої регуляції FAS-ліганда і припустили, що цей молекулярний механізм ймовірно є основою прямого стеатогенного ефекту ВГС 3-го генотипу [284, 287].

Нонгіоух та співавт. продовжили дослідження у цьому напрямку. Вони *in vitro*, використовуючи клітинну модель з нирки хом'ячків, досліджували, чи посилює core-протеїн ВГС індукцію акумуляції ліпідних крапель у культурі клітин. Порівнявши амінокислотну послідовність core- протеїну ВГС при різних генотипах, вони встановили наявність фенілаланіну у 164-й позиції у більшості зразків 3-го генотипу, тоді як при інших генотипах 164 позиція була зайнята тирозином [211]. Таким чином, хоча у багатьох сучасних літературних джерелах стеатоз при 3-му генотипі розглядається як «вірусний», а при 1-му - як «метаболічний» (зумовлений «факторами

господаря»), точніше буде говорити про стеатоз змішаного генезу, однак це питання потребує подальших досліджень.

Отже, метаболічний стеатоз може бути непрямим наслідком вірусної інфекції, оскільки ВГС, на думку деяких авторів, може провокувати метаболічні порушення через розвиток синдрому IP [289].

У 2003 р. J.M. Нуні та співавт. продемонстрували більшу частоту розвитку IP у пацієнтів із ХГС порівняно із загальною популяцією [267]. Подальші дослідження підтвердили наявність асоціації між IP та інфекцією ВГС [247, 266, 302]. Оскільки виражений фіброз/цироз печінки, незалежно від етіології, може спричинити гіперінсулінемію, як наслідок IP, J. M. Нуні та співавт. у своєму дослідженні довели, що навіть серед осіб з мінімальним фіброзом (F0-F1) середні значення індексу НОМА-IP є вищими порівняно з контрольною групою [267]. Отже, ВГС може індукувати розвиток IP вже на ранніх стадіях захворювання.

У розвитку IP при ХГС може відігравати певну роль як стеатоз печінки, так і сам ВГС, однак причинно-наслідкові зв'язки такої взаємодії ще остаточно не з'ясовано. Показано, що core-протеїн ВГС знижує експресію субстрат інсулінового рецептора 1 (CIP-1) та CIP-2, пригнічує інсулін-індуковану фосфориляцію елемента p85 фосфатидилінозитол-3-кінази, інгібує активацію 6-фосфофрукто-2-кінази, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів та, відповідно, до зниження засвоєння глюкози печінковими клітинами [287].

Окрім цього, при виникненні запальної відповіді на інфекцію ГС посилена продукція різних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$  та супресора цитокінового сигналізування 3, призводить до пригнічення тирозинового фосфорилування CIP-1 та CIP-2, посилюючи IP. ВГС може напряду зумовлювати розвиток IP через протеосомну деградацію CIP-1 [324].

У дослідженні, проведеному Kazuhiko Koike (2005) з використанням тваринних моделей, встановлено можливість розвитку гіперінсулінемії та IP

у трансгенних мишей, трансфікованих core-протеїном ВГС, та показано здатність core-протеїну ВГС зумовлювати розвиток ІР *in vivo* [289].

Отже, ІР може бути як наслідком безпосереднього впливу ВГС-інфекції через прямі механізми, так і результатом активації запальної відповіді через посилення продукції ФНП- $\alpha$  та інших цитокінів. Ці порушення можуть діяти синергічно з уже існуючими метаболічними чинниками ризику та призводити до розвитку стеатогепатозу та ЦД 2 типу, який є частою знахідкою при ХГС [302].

Обговорюється також можливість впливу ІР на ступінь реплікації ВГС. Так, в одній з експериментальних робіт продемонстровано, що сам факт гіперінсулінемії призводить до посилення реплікації ВГС *in vitro* [253]. Суперечливими залишаються питання, чи призводить активна реплікація ВГС напряду до ІР, чи, навпаки, гіперінсулінемія посилює реплікацію вірусу; чи характерна ІР для всіх генотипів ВГС, чи вона є квазіспецифічною. Більшість авторів вказують на виразнішу ІР у пацієнтів з 1-м та 4-м генотипами. Однак, не всі дослідники погоджуються з цим, вказуючи на виразнішу ІР при 2а генотипі, а в деяких дослідженнях взагалі не виявлено асоціації між ІР та генотипом ВГС [270, 302].

Вивчається питання щодо впливу вірусного навантаження на формування та виразність ІР. У деяких роботах вказується на асоціацію між виразністю ІР та вірусним навантаженням, а також на зниження ІР з досягненням СВВ [247, 294]. У інших роботах такої асоціації не виявлено [268]. Отже, дані стосовно зв'язку вірусного навантаження з виразністю ІР та впливу на неї ПВТ є суперечливі та потребують подальших досліджень.

Важливість вивчення ІР при ХГС зумовлена її можливим впливом на прогресування фіброзу печінки, оскільки ІР та пов'язана з нею гіперінсулінемія безпосередньо призводять до активації зірчастих ендотеліоцитів та в асоціації з гіперглікемією спричиняють підвищення ростового фактора сполучної тканини (СТGF), що є ключовим цитокіном у

фіброгенезі печінки [265, 267, 268, 333, 350].

Результати декількох досліджень свідчать, що ІР та/або ЦД 2 типу є значущими та незалежними чинниками розвитку фіброзу у різних категорій пацієнтів, а у пацієнтів з ХГС призводять до достовірно швидшого прогресування фіброзу порівняно з пацієнтами без ІР чи ЦД [265, 266, 267].

За результатами інших досліджень встановлено, що саме ІР є основною детермінантою вираженого фіброзу, незалежно від ступеня стеатозу [268]. Не погоджуються з такими висновками L. Fartoux та співавт. [266]. Вони довели, що серед пацієнтів з 1 генотипом ВГС хоча й визначався сильний взаємозв'язок між рівнями циркулюючого інсуліну та ступенем фіброзу, однак лише стеатоз та ступінь запальних змін були незалежно асоційовані з фіброзом. Це дослідження показало, що інсулінорезистентність є швидше причиною, аніж наслідком стеатозу та фіброзу у пацієнтів з 1-м генотипом вірусу, а також, що підвищений рівень циркулюючого інсуліну є чинником ризику фіброзу через ІР-індукований стеатоз [266].

Таким чином, більшість авторів ІР визнають чинником прогресування патології печінки при ХГС через її можливий вплив на реплікацію вірусу, розвиток стеатозу, формування та прогресування фіброзу печінки. Саме тому модифікація метаболічних порушень, зокрема ІР, через зміни способу життя (дієта, фізичні навантаження) та використання фармакологічних препаратів може сприяти кращому досягненню СВВ та зниженню ВГС-асоційованої захворюваності та смертності [302].

Хоч на сьогодні проведено цілий ряд досліджень, присвячених ролі ВГС у розвитку уражень багатьох органів і систем, проте залишається відкритим питання впливу HCV-інфекції на  $\beta$ -клітини підшлункової залози та секрецію інсуліну. Потребують уточнення взаємозв'язки між маркерами автоімунної агресії, основними ланками гомеостазу вуглеводного обміну та вірусним навантаженням HCV. Наукових праць, присвячених цій проблемі, на даний час у літературі не знайдено.

### 1.3 Стан цитокінової системи у хворих на хронічний гепатит С

Дані багатьох досліджень про патогенез гепатитів та фіброгенез свідчать, що пошкодження печінки завжди супроводжується дисфункцією імунної системи. Процес фіброгенезу при хронічних вірусних гепатитах є відповідною реакцією організму на ушкодження печінки, що ініціюється та підтримується хронічним запальним процесом [28, 71, 150].

Основою розвитку імунологічних реакцій є порушення цитокінового статусу, оскільки саме цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенерації печінки [71, 88, 147, 191]. У здорової людини їх продукція відсутня або мінімальна. При активації клітин та фізіологічних і патологічних стимулах продукція цих аутокринних, паракринних і ендокринних молекул зростає, тим самим регулюючи клітинну відповідь на зовнішні стимули [143, 170]. Каскадний характер дії цитокінів пояснюється індукцією вироблення одним цитокіном іншого, а також синергізмом (наприклад,  $\gamma$ -IFN і ФНП- $\alpha$ ) і антагонізмом (наприклад, ІЛ-4 з  $\gamma$ -IFN) у взаємодії [87, 147].

Синтез цитокінів - медіаторів запалення, досить короткостроковий процес. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів - цитокінового профілю [88]. Саме розбалансованість цитокінової регуляції та порушення рівноваги альтернативних по біологічній активності пулів молекул сприяє розвитку патології [143]. Цитокіни беруть участь у регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестаза та фіброзу, але, як це не парадоксально, дані цитокіни одночасно є медіаторами регенерації пошкодженої тканини [147]. Фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) відіграє ключову роль у розвитку хвороб печінки. Активація ФНП- $\alpha$  та його рецепторів викликає їх агрегацію, що

веде до утворення різних адапторних білків, які активують малоактивні кінази, протеази та каспази [296].

Трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), є одним із ключових у розвитку фіброгенезу. Він сприяє переходу зірчастих клітинах у міофібробластоподібні. Стратегія, направлена на руйнування синтезу TGF- $\beta$ 1, значно зменшує розвиток ФП на експериментальних моделях [170].

Адипокіни, які є цитокінами головним чином жирової тканини, також беруть участь у регуляції печінкового фіброгенезу. Лептин необхідний для активації ЗК і розвитку ФП [170]. На противагу цьому адипонектин значно інгібує печінковий фіброгенез *in vitro* і *in vivo*. Ефекти цих цитокінів частково пояснюють, чому ожиріння впливає на розвиток фіброзу у хворих з ХГС [170, 215].

За даними літератури, HCV-інфекція збільшує ризик виникнення ЦД-2 незалежно від стадії ушкодження печінки. Враховуючи біологічні ефекти цитокінів, обговорюється питання щодо їхньої участі у патогенезі атеросклерозу, мікро- і макроангіопатій при ЦД [296].

На сьогоднішній день накопичено чимало даних про патогенетичну роль цитокінів у генезі інсулінорезистентності [276, 315, 360].

Численні дослідження показують, що ФНП- $\alpha$  відповідальний за розвиток інсулінорезистентності при ЦД 2 типу зумовлюючи його дефект [45, 151, 276, 296, 358, 360]. Як відомо, ожиріння є одним із факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Було встановлено, що в жировій тканині виробляється надлишок ФНП- $\alpha$ , що інгібує дію інсуліну через зниження функції інсулінових рецепторів (шляхом інгібування рецепторної тирозинкінази, порушення фосфорилування) і зменшення експресії гена, відповідального за синтез транспортера глюкози-4 (ГЛЮТ-4). Зниження синтезу ГЛЮТ-4 веде до зниження поглинання глюкози жировою тканиною та посиленню інсулінорезистентності [323].

ФНП- $\alpha$  є багатофункціональним прозапальним цитокином і має авто – і паракринні ефекти. ФНП- $\alpha$  секретується кількома типами клітин, у тому числі моноцитами, макрофагами, нейтрофілами і Т- клітинами, але і багато інших тканин, такі як ендотелій, жирова тканина або тканина нейронів здатні продукувати цей цитокін. У печінці, ФНП- $\alpha$  секретується безпосередньо гепатоцитами і клітинами Купфера [331]. Багато дослідників розглядають ФНП- $\alpha$ , як медіатор ІР при ожирінні [190, 257, 309]. У пацієнтів з НАСГ при поєднанні з ЦД-2 виявлена гіперекспресія мРНК ФНП- $\alpha$  не тільки у жировій тканині, але і в печінці, що проявляється більш високими плазмовими концентраціями ФНП- $\alpha$  [94, 174, 261, 367].

ФНП- $\alpha$  активує ядерний транскрипційний фактор каппа В (NF- $\kappa$ B) в адіпоцитах і гепатоцитах, що веде до посилення фосфорилування інсулінового рецептора І типу, порушення зв'язування інсуліну з рецептором, зменшення активності глутатіонтрансферази 4 і фосфоінозитол-3-кінази і, таким чином, до зниження захоплення та утилізації глюкози клітинами, наростання гіперглікемії та розвитку ІР. Активація NF- $\kappa$ B стимулює також продукцію індукцибельної NOS, сприяючи розвитку запальної реакції в судинній стінці, адгезії моноцитів до ендотелію і всього каскаду оксидативного стресу. Під впливом ФНП- $\alpha$  гладком'язові і ендотеліальні клітини судин посилюють продукцію моноцитарного хемотаксичного білка-1, що відіграє важливу роль в розвитку мікроциркуляторних порушень. Також ФНП- $\alpha$  сприяє підвищенню експресії і синтезу білка Bcl-2, активуючого апоптоз гепатоцитів [310, 358].

У дослідженнях останніх років було виявлено ФНП- $\alpha$ -опосередкований шлях реалізації програмованої клітинної загибелі при розвитку ЦД 2 типу. В експерименті на тваринах був виявлений прямий кореляційний зв'язок між кількістю апоптичних клітин і рівнем ФНП- $\alpha$  в сироватці крові [7]. Існують роботи, що доводять наявність кореляційних зв'язків між рівнем ФНП- $\alpha$  сироватки крові та вмістом цитолітичних



ферментів у хворих на НАСГ [107]. Крім того, спостерігалася позитивна кореляція між ступенем фіброзу печінки та рівнем циркулюючого ФНП- $\alpha$  [198], що пояснюється ініціацією апоптозу клітин печінки під час запального процесу [149]. На сьогодні вважають, що не тільки ФНП- $\alpha$ , але й ІЛ-6 синтезується жировою тканиною, підвищення рівнів цих цитокінів у плазмі крові асоційоване із збільшенням жирової тканини в організмі [184].

Роль ІЛ-6 в патології печінки є дуже складною, і у хворих на ЦД 2 типу залишається остаточно не з'ясованою. Біологічна роль ІЛ-6, в 1 чергу, полягає в індукції відновлювальних механізмів і активації імунного захисту: активація і диференціювання Т-клітин, визрівання В-клітин, синтез С-реактивного білка та сироваткового амілоїду в печінці. При ЦД-2 секреція ІЛ-6 підвищується, і його концентрація зростає в крові, а ще більше – в жировій тканині [190]. Запалення жирової тканини, що спостерігається у більшості хворих ЦД 2 типу, супроводжується вираженим збільшенням продукції ІЛ-6 [151]. Джерелом цитокіна при цьому є не тільки адипоцити, але і макрофаги, інфільтруючі жирову тканину. Причиною надмірної продукції ІЛ-6 може бути також типова для запалення гіпертрофія адипоцитів. При ЦД 2 типу показники ІЛ-6 в крові можуть досягати 100 пг/мл [338]. При цьому ступінь підвищення рівня ІЛ-6 корелює з виразністю ІР, вимірюваної інсулінозалежним засвоєнням глюкози [120, 308]. У клітинах печінки ІЛ-6 сприяє вивільненню глюкози, стимуляції розщеплення глікогену за рахунок активації глікогенфосфорилази і гальмуванню синтезу глікогену [174]. Молекулярний механізм пригнічування впливу ІЛ-6 на дію інсуліну в печінці полягає в синтезі SOSC-3, який ретроградно відповідальний за сигнальний шлях цитокіна [259]. SOSC-3 може зв'язуватися і пригнічувати активність як мембранного рецептора інсуліну, так і IRS-1, і перешкоджати проведенню інсулінового сигналу [291, 264].

Таким чином, ІЛ-6 у клітинах печінки сприяє розвитку ІР, важливого чинника розвитку ЦД 2 типу. У хворих на ЦД-2 виявлена позитивна кореляція між рівнем ІЛ-6 у гепатоцитах і його тяжкістю [259]. Окрім того,

розвиток запалення печінки, індукованого прозапальними цитокінами, є прогностичним маркером можливого розвитку фіброзу печінки [349].

Не дивлячись на велику кількість робіт, що доводять участь прозапальних цитокінів у розвитку і прогресуванні НАСГ, існує ряд досліджень, які не показали ніякої кореляції між ІР і рівнем ФНП- $\alpha$  [206, 359]. В одному з клінічних досліджень, за допомогою антагоніста ФНП- $\alpha$ , не було виявлено жодних покращень у чутливості тканин до інсуліну [320]. Більш того, не виявлено різниці між рівнями ФНП- $\alpha$  у пацієнтів на ЦД порівняно з контрольною групою [275, 322]. Окремі дослідження не виявили зв'язку між зниженням рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 та зменшенням прогресування ЦД-2 [202]. Участь ІЛ-6 у формуванні інсулінорезистентності не підтвердилося в дослідженнях А. Carey (2004) з використанням клемп-методів. На думку А. Taniguchi (2006) у хворих на ЦД-2 без ожиріння базальний рівень ІЛ-6 у сироватці крові не є основним показником, що характеризує інсулінорезистентність [276].

У 2003 р. опубліковані результати проспективного дослідження, яке довело, що в розвитку ЦД-2 мають значення субклінічні запальні реакції. Прозапальні цитокіни модифікують ризик розвитку ЦД-2 [315]. У зв'язку з цим подальше з'ясування ролі прозапальних цитокінів у формуванні ЦД-2 є актуальним та підлягає більш глибокому вивченню. Визначено, що одночасне підвищення рівнів ІЛ-1  $\beta$  і ІЛ-6 є більш значним і незалежним фактором ризику розвитку ЦД-2, а ніж підвищення тільки ІЛ-6 [264].

Knobler Н. та співав. (2003) у своєму дослідженні показали надзвичайно високі рівні TNF- $\alpha$  у осіб з ХГС поєднаним із ЦД [360]. Оскільки ІЛ-1, ІЛ-6 та С-реактивний білок не відрізнялися у хворих на ХГС з ЦД чи без ЦД, вони зробили припущення, що TNF- $\alpha$  є маркерним геном для розвитку ЦД у пацієнтів з ХГС дія якого реалізується через здатність викликати резистентність до інсуліну, з подібними дефектами в інсуліні. Наслідком резистентності до інсуліну у хворих на інфекцію HCV може бути прогресування печінкового ушкодження [89, 213, 302].

Водночас безпосередньо активація TNF- $\alpha$  відіграє центральну роль у активності ХГС та королює із ступенем запалення [360].

Разом з тим існують суперечливі дані, щодо ролі TNF- $\alpha$  у фіброгенезі печінки. За даними досліджень отриманими L. A. Salazar та співав. тривала гіперінсулінемія у хворих на ХГС самостійно не може бути причиною ушкодження печінки, а необхідна присутність інших факторів, таких як алкоголізм, старший вік, тривалість інфекції [296]

У доступній літературі ми не знайшли робіт присвячених вивченню цитокінового профілю у хворих на ХГС поєднаний з ЦД. Описані випадки розвитку ЦД під час інтерферонотерапії (ІФТ) у хворих на ХГС [31, 195], а також випадки погіршення перебігу ЦД, пов'язаного також з ІФТ [144]. Усі автори пояснювали ці факти імуностимулюючим ефектом ІФ, що полягає у виробленні автоантитіл до острівцевих клітин, інсуліну і його рецепторів, зумовлюючи абсолютну недостатність інсуліну або інсулінорезистентність. Тільки в одному дослідженні автори, ґрунтуючись на даних, що ФНП- $\alpha$  є медіатором інсулінорезистентності і його вироблення ініціюється, зокрема, ВГС, вивчили його рівень у хворих на ХГС з ЦД 2 типу та без нього. Виявлене значне підвищення сироваткового рівня ФНП- $\alpha$  в групі хворих із ХГС+ЦД [209].

Таким чином, вивчення змін у цитокіновій ланці імунної системи у хворих з поєднаним перебігом ХГС та ЦД-2 є перспективним та актуальним, оскільки це може змінити тактику обстеження та лікування хворих з вказаною патологією та визначити взаємовідносини цих патологічних станів.

#### **1.4 Значення показників ферокінетики у розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на хронічний гепатит С**

Природній перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) залежить від багатьох предикторів, одне з провідних місць серед яких займає порушення обміну

заліза. Залізо відіграє значну роль в організмі людини внаслідок входження його до функціональних груп білків, що транспортують кисень, та залізовмісних метаболічних ферментів-цитохромів і каталаз [203, 222, 279].

За оцінкою різних авторів, у 20-60 % хворих на ХГС є підвищене всмоктування заліза із продуктів харчування з наступним його відкладанням у паренхіматозних органах, що веде до формування синдрому перевантаження залізом (СПЗ) [157, 199, 316, 343]. Найбільш часто при СПЗ уражається печінка - орган, що депонує залізо для фізіологічних потреб. Основними патологічними станами у результаті перевантаження залізом є фіброз та цироз печінки [10, 186]. Характер пошкодження печінки не залежить від причини накопичення заліза.

Однією з гіпотез є те, що залізо-індуковане перекисне окислення ліпідів відбувається в гепатоцитах і викликає гепатоцелюлярну травму або смерть клітини. У результаті пошкодження гепатоцитів активуються клітини Купфера, які стимулюють вироблення профіброгенних цитокінів, що в свою чергу стимулює зірчасті клітини печінки до синтезу підвищеної кількості колагена та веде до формування фіброзу [233].

Деякі вчені доводять, що реплікативна активність вірусу гепатиту С впливає на продукцію білка прогепсидину, який є універсальним гуморальним регулятором метаболізму заліза при ХГС [10, 113]. Зниження його рівня в сироватці крові веде до перевантаження залізом у вигляді гіперферемії та гіперферитинемії. Рівень феритину зростає в міру збільшення виразності фібротичних змін печінки з максимальним його значенням при цирозі печінки [161, 279]. Вірусіндукована акумуляція заліза в гепатоцитах, у свою чергу, сприяє експресії генів HCV, тобто збільшенню реплікативної активності, що є одним із численних механізмів самозбереження вірусної популяції [278]. Таким чином, виникає замкнуте коло. Також є повідомлення про те, що на швидкість поглинання заліза впливає наявність або відсутність запальних цитокінів [160].

Важливими аспектами патогенезу СПЗ при HCV- інфекції є екзогенне навантаження залізом і фізіологічні втрати заліза. Так, в експериментальних дослідженнях показано, що дієта із більшим вмістом заліза посилює некрозапальну активність в печінці інфікованих HCV шимпанзе та промотує канцерогенез на HCV core protein у трансгенних щурів [187, 207, 243]. З іншого боку, в жінок, що мають менструації, у зв'язку з більш низькими показниками печінкового індексу заліза, активність ХГС нижче [183].

Ступінь акумуляції заліза в печінці прямо пропорційна "давності" HCV-інфекції і СПЗ є найбільш вираженим при сформованому ЦП. Таким чином СПЗ при ХГС, іноді виступає у якості сурогатного маркера фіброзу печінки [298]. Причини такого стану залишаються остаточно не з'ясованими. Допускають патогенетичний зв'язок між вірусною інфекцією та порушенням метаболізму заліза. Однак, дані по цій проблемі вкрай суперечливі [242].

Другим за частотою ураження органом при СПЗ є підшлункова залоза, патологія якої часто зумовлює порушення вуглеводного обміну, аж до розвитку ЦД [233].

Водночас, хронічні захворювання печінки збільшують ризик розвитку порушень вуглеводного обміну. Це зумовлено в першу чергу тим, що при ураженні печінки у крові підвищується рівень інсулінази, що руйнує інсулін. При цьому у самій печінці знижується рівень глікогену та росте питома вага жиру, що веде до розвитку стеатогепатозу. Так, китайськими вченими було доведено, що поширеність ЦД вища серед пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом, хронічним гепатитом, алкогольною хворобою печінки та цирозом печінки [254]. За даними Dongiovanni та співав. (2011), доведено зв'язок між СПЗ і розвитком таких патологічних станів, як жирова дистрофія печінки та резистентність до інсуліну, які теж сприяють розвитку ЦД-2. Окрім того, прогресуванню ЦД сприяє індуковане залізом ураження  $\beta$ -клітинної функції підшлункової залози [279]. Тобто, наявність СПЗ є додатковим фактором ризику розвитку ЦД, особливо у хворих на ХГС, на що

вказують дані вчених різних країн [161, 233].

Патогенез ЦД при цьому досить складний і повністю не вивчений. З однієї сторони, залізо, відкладаючись у паренхімі підшлункової залози, викликає ураження клітин з наступним розвитком фіброзу, що веде до абсолютної інсулінової недостатності. З іншого боку, є дані про інші механізми порушення вуглеводного обміну. В експерименті на мишах, проведеному американськими вченими, було показано, що основним механізмом розвитку ЦД при цьому є зменшення кількості  $\beta$ -клітин, підвищений синтез глюкози у печінці, а також зниження активності піруватдегідрогенази у скелетних м'язах. У цілому автори відзначають, що високий рівень заліза однозначно є фактором ризику розвитку ЦД [280].

Інший патогенетичний механізм виникнення порушень вуглеводного обміну при СПЗ був запропонований групою вчених із США під керівництвом J. Scott Gabrielsen [155]. Проведене складне дослідження дозволило визначити особливості зв'язку надлишку заліза з ризиком виникнення ЦД. У результаті було встановлено, що однією із основних ланок патологічних змін при надмірному накопиченні заліза в організмі, є його здатність пригнічувати клітинами жирової тканини секрецію адипонектину. Адипонектин - біорегулятор, який підвищує чутливість тканин організму до інсуліну, а його дефіцит формує резистентність до інсуліну. Наслідком його дефіциту є втрата здатності утилізувати глюкозу тканинами, тобто порушується обмін глюкози і формується ЦД 2- го типу. Доведено, що адипонектин інгібує фіброгенез у печінці як *in vivo*, так і *in vitro* [212]. Активність цих цитокінів регулює процес фіброгенезу, зумовленого ожирінням у пацієнтів з ХГС [187].

У хворих на ХГС встановлено зниження сироваткових рівнів адипонектину та коефіцієнта А/Л, більш виразне при 1-му генотипі ВГС. Вміст лептина в крові збільшується, а адипонектина зменшується при наявності стеатозу у хворих з 1-им генотипом ВГС.

Також виявлено зворотній взаємозв'язок виразності гістологічної активності та ступеня фіброзу печінки з рівнем адипонектину та коефіцієнту А/Л. Але разом з тим, патогенетичні механізми цих змін остаточно не з'ясовані [27, 154].

Лептин, є гормоном, який секретується в першу чергу жировою тканиною та відповідає за регулювання харчової поведінки [260, 311]. Dongiovanni та ін. виявили, що сироватковий лептин зменшує апетит у мишей, яких годували з додаванням 2% карбонільного заліза, у той час як це могло бути вторинним ефектом втрати маси жиру [201].

Є, однак, повідомлення про прямий зв'язок між залізом і лептином. Пацієнти з  $\beta$ -таласемією, яка супроводжується перевантаженням трансфузійного заліза, не підтримують адекватну продукцію лептина [160, 214]. Крім того, зв'язок між ІМТ і рівнем сироваткового лептина гаситься або навіть відсутній у цих хворих [214]. Розчинний рецептор трансферрину (stfr), клінічний маркер запасів загального заліза організму, негативно пов'язаний із сироватковим лептином [277]. Нарешті, білок зберігання заліза та маркер обох тканинних запасів заліза та запалення, сироватковий ферритин, вірогідно корелює з рівнем апетиту та прийманням їжі [292]. Ці дослідження показують, сильні кореляції між тканинними запасами заліза, лептина та харчовою поведінкою. Вони, однак, не демонструють ні причинну, а ні механізм для кожного з них.

Отже, асоціація між рівнем ферритину та лептину не залежить від запалення та сироваткового ферритину, навіть у межах його нормального діапазону. Дослідження, проведені у клітинній культурі, моделях щурів, і людей демонструють, що залізо відіграє безпосередню й причинну роль у підтриманні рівнів лептину.

Разом з тим, існують суперечливі дані щодо впливу заліза на підшлункову залозу. Деякі автори заперечують можливість ураження  $\beta$ -клітин підшлункової залози залізом. Група вчених із США під керівництвом J. Huang (2015) оцінювала взаємозв'язок заліза із ЦД і дійшли висновку, що

порушення метаболізму заліза може відігравати певну роль у патогенезі інсулінорезистентності та ЦД через його вплив на функцію печінки [161]. Автори виявили, що пацієнти з ЦД мали більш високу концентрацію феритину в сироватці крові, а ніж без діабету, яка мала негативний кореляційний зв'язок із чутливістю до інсуліну, але не з функцією  $\beta$ -клітин. Таким чином, концентрація феритину в сироватці крові імовірно пов'язана з резистентністю до інсуліну, що є чинником ризику для ЦД. Одним з ключових моментів у цих метаболічних порушеннях, автори вважають залізо-індукований оксидативний стрес з дисфункцією мітохондрій [161]. Проте, основний механізм взаємозв'язку заліза з порушенням вуглеводного обміну у загальній популяції залишається остаточно не зрозумілим.

Дані літератури також свідчать, що нормалізація рівнів сироваткового феритину у пацієнтів із спадковим гемохроматозом, досягнута шляхом систематичних кровопускань, веде до покращення показників метаболізму вуглеводів [161, 199]. При хронічному гепатиті С, було показано, що кровопускання зменшують підвищені рівні АЛТ, ведуть до незначного покращення гістологічної картини, але не мають ніякого впливу на вірусне навантаження [356]. На сьогодні кровопускання не рекомендовані для м'якого вторинного перевантаження залізом (НІС <2500 мкг/г сухої ваги) при ХГС. Та деякі роботи довели переваги терапевтичного кровопускання у зменшенні інсулінорезистентності та нормалізації рівнів АЛТ при НАЖБП [217, 281].

Це доводить істотну роль СПЗ у розвитку та прогресуванні порушень вуглеводного обміну [154, 227]. Таким чином, дані літератури свідчать про те, що наявність СПЗ суттєво підвищує ризик розвитку ЦД, та патогенетичні механізми цих змін у пацієнтів із ХГС ще остаточно не вивчені.

Добре відомо, що концентрація сироваткового заліза - вкрай ненадійна ознака його надлишку в організмі. Суттєво більше інформації несе рівень феритину, який є комплексом білка апоферитина із трьохвалентним залізом. У макрофагах феритин перетворюється в гемосидерин. Залізо феритина може



бути швидко використане для синтезу гема, у той час як залізо гемосидерина набагато повільніше залучається до метаболізму. І хоча сироватковий феритин вміщує лише 15–20 % загального заліза, його рівень у крові завжди пропорційний запасам заліза в організмі. Крім того, феритин – один з гострофазових показників, у зв'язку з чим його концентрація може підвищуватись при запаленні різної локалізації. Однак, для хронічних гепатитів, у тому числі ХГС, гострофазова відповідь (з підвищенням концентрації С-реактивного білка, сіалових кислот, фібриногену, церулоплазмїна і т.д.) не характерна. Отже, на рівень феритину можна орієнтуватися при виявленні синдрому перевантаження залізом у хворих на ХГС.

### **1.5 Особливості лікування хворих на хронічний гепатит С із коморбідним станом**

Результати багатьох досліджень гострого ВГС доводять високий відсоток хронізації процесу (60-85%) та низький відсоток самостійної елімінації вірусу (12%) [9, 114, 204, 290]. На сьогодні проблема раціонального етіотропного лікування ХГС є найбільш актуальним питанням охорони здоров'я України та у світі в цілому. Лікування ХГС зазнало змін в останні десятиріччя. До недавнього часу основним етіотропним методом лікування хворих на ХГС була комбінована терапія пегильованим інтерфероном- $\alpha$  у комбінації з рибавірином, що значно дозволило підвищити частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до 60-80% [2, 9, 83, 103, 114].

Метою противірусної терапії є елімінація інфекції ВГС для попередження ускладнень: цирозу печінки, ГЦК, позапечінкових проявів та смерті. Раніше основним критерієм для призначення етіотропної терапії хворим на ХГС була активна вірусна реплікація ВГС на тлі активного процесу у печінці. На сьогодні, згідно клінічних рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки всі пацієнти, що не отримували лікування та не

мають протипоказів мають бути розглянуті щодо призначення лікування. Лікування має бути пріоритетним у пацієнтів з фіброзом F3-F4 за Metavir.

Недоліками противірусної терапії є розвиток важких побічних ефектів (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, аутоімунні реакції, депресія), що змушує у частини пацієнтів припинити її. Висока вартість та довготривалість терапії зменшують прихильність пацієнтів до лікування. Ріст кількості "нон-респондентів" при ХГС імовірно зумовлений збільшенням кількості резистентних штамів HCV. Зростає й частота рецидивів після проведеної ПВТ. Крім того, ПВТ має велику кількість протипоказів.

Поява нових противірусних препаратів – інгібіторів протеаз Боцепревіра та Телапревірам з їх включенням в схему терапії ПегІФН+РВ дозволила підвищити частоту СВВ у первинних пацієнтів у середньому до 70-80% [24, 80, 106]. Хороших результатів вдалося досягти у пацієнтів, що не відповіли на попередню стандартну противірусну терапію. У дослідженнях REALIZE приєднання теллапревіра до стандартних препаратів у таких хворих привело до збільшення частоти СВВ у середньому від 17 % до 65 % [106, 114, 204 ]. Але призначення потрійної терапії разом із покращенням ефективності лікування, супроводжується підвищенням частоти виникнення побічних реакцій, розширенням переліку протипоказів до проведення лікування та збільшенням вартості лікування.

У 2014 році були ліцензовані 3 нові препарати з прямою противірусною дією: софосбувір (інгібітор полімерази NS5B), сімепревір (блокатор протеази NS3-4A) та деклатасвір (NS5A) [134 ]. Висока вартість цих препаратів є одним з основних перепон для їх застосування в Україні.

При проведенні лікування хворих на ХГС важливе значення має визначення предикторів швидкого прогресування фіброзу печінки та прогнозування ефективності ПВТ перед початком лікування на основі певних характеристик господаря, фактора вірусу та їх взаємодії.

До факторів господаря належить підвищена маса тіла пацієнта, яка відноситься до змінних, корегованих та може відобразитись на ефективності лікування [204]. За результатами деяких досліджень ожиріння є незалежним предиктором негативної відповіді на лікування ХГС і одним із достовірних чинників прогресування ХГС [32, 33, 34]. Пацієнти із ожирінням, незалежно від генотипу ВГС мають у декілька разів менший шанс досягти СВВ на терапію, порівняно з пацієнтами з нормальною вагою [78]. Окрім підвищеної маси тіла пацієнта, існує ряд факторів, які ускладнюють лікування: автоімунні захворювання, поєднане інфікування ВГС і ВГВ, ВГС і ВІЛ, та хворі, які не відповіли на попередній курс лікування [25].

Окремої уваги заслуговують хворі на ХГС поєднаний з ЦД-2. ЦД-2 є значною проблемою відносно можливості проведення ПВТ та досягнення стійкої вірусологічної відповіді, через високу частоту надмірної ваги та наявності метаболічного стеатозу печінки у цих хворих. У значної частини пацієнтів через наявність діабетичних ускладнень та частих супутніх патологій, виникає ряд небажаних явищ, які погіршують якість життя, прихильність до лікування та ведуть у кінцевому результаті до зменшення дози протівірусних препаратів або їх відміни, що супроводжується достовірним зниженням частоти СВВ [100, 101].

Накопичується все більше доказів того, що ІР, характерна для ЦД-2, є одним з негативних прогностичних факторів формування СВВ [31, 32, 101].

На думку багатьох дослідників, надмірна вага, стеатоз та інсулінорезистентність належить до чинників, які прискорюють прогресування патології печінки, розвиток СП є одним із предикторів невдач при проведенні ПТВ у хворих на ХГС [31, 149, 200, 203, 216]. Так, дослідження, проведені А. Andriulli та співавт. і J. Fellay і співавт., свідчать про високу ймовірність невдач (у 3,8 раза вище) при проведенні ПВТ і наявності метаболічного синдрому, ніж у хворих на ХГС без нього [283, 306]. У роботі М. G. Ghany і спів. продемонстровано, що зменшення

інсулінорезистентності, згідно з індексом НОМА, пропорційно ступеню пригнічення HCV [200].

Важливість IP для прогнозування досягнення СВВ показано в дослідженні, в якому виявлено, що частота СВВ у пацієнтів з 1-м генотипом ВГС мала зворотний зв'язок з індексом НОМА [73, 116, 200].

Результати метааналізу, проведеного з метою виявити вплив IP на досягнення СВВ при ХГС, засвідчили, що підвищений рівень НОМА-IP корелює з нижчим показником досягнення СВВ при терапії пегільованим  $\alpha$ -2a інтерфероном/рибавірином при всіх генотипах ВГС [306].

В іншому дослідженні було оцінено вплив IP та гіперінсулінемії на 24-годинну вірусологічну відповідь при терапії пегільованими інтерферонами/рибавірином у пацієнтів з ХГС [93]. Зниження кількості вірусної HCV-RNA, яке спостерігали через 24 год після першої ін'єкції пегільованого інтерферону було нижчим ( $\lg(0,7 \pm 0,8)$ ) у пацієнтів з НОМА  $\geq 3$  порівняно з тими, в яких НОМА  $< 3$  ( $\lg(1,7 \pm 0,8)$ ;  $p = 0,001$ ). Знижена 24-годинна відповідь на пегільований інтерферон у пацієнтів з високими вихідними рівнем інсуліну та НОМА-IP корелювала зі зниженими рівнем досягнення ШВВ та СВВ. Результати багатоваріантного аналізу, який складався із таких показників, як вік пацієнтів, генотип ВГС та стадія фіброзу, також свідчили про те, що вихідний рівень інсуліну є основною незалежною величиною, яка впливає на 24-годинну відповідь на пегільований інтерферон [306].

Таким чином, гіперінсулінемія знижує клітинну відповідь на пегільований інтерферон у пацієнтів з ХГС та IP [306]. Механізм розвитку резистентності до інтерферону пов'язують зі здатністю ВГС стимулювати супресори цитокінового сигналу (SOCS), які беруть участь у блокаді як інсулінового, так і інтерферонового сигналу [2, 100].

Отже, згідно з результатами більшості досліджень, у хворих ХГС навіть без наявних ознак ЦД 2 типу є доцільним виявлення IP, оскільки її

вираженість негативно впливає на ефективність ПВТ [9, 31, 103].

У практикуючих лікарів великий інтерес викликає питання впливу стеатозу печінки при ХГС на ефективність специфічної ПВТ. У низці досліджень було показано негативний вплив СП на її ефективність [31, 103]. Зокрема, у великому когортному дослідженні встановлено, що стеатоз можна розглядати як незалежний фактор, що знижує досягнення вірусологічної відповіді, тоді як відсутність стеатозу асоціювалась із більшою ймовірністю досягнення СВВ у пацієнтів з ХГС [306]. Аналогічні результати були отримані й іншими авторами, які підтвердили, що у пацієнтів з ХГС у поєднанні з НАЖХП спостерігався тяжчий перебіг захворювання та нижчий рівень досягнення СВВ [302, 305, 306].

Не погоджуються з такими висновками Е.А. Мена та співавт., стверджуючи, що не стеатоз, а лише генотип, маса тіла пацієнта та наявність цирозу мають вплив на частоту досягнення СВВ [305]. Результати, отримані у дослідженні Г. Агаєва, засвідчили, що у пацієнтів з ХГС наявність стеатозу печінки, незалежно від індексу маси тіла, погіршує результати ПВТ [89]. У іншому дослідженні, в якому оцінювали взаємозв'язок між рівнями СВВ та наявністю жирової хвороби печінки при терапії пегільованими інтерферонами а-2а та рибавірином, СВВ досягнута у 28,6 % пацієнтів з ХГС у поєднанні з жировою хворобою печінки проти 61,9 % у пацієнтів без жирової хвороби печінки [131]. За даними Cabezas Gelabert, попередня корекція метаболічного синдрому та стеатозу у хворих на хронічний вірусний гепатит суттєво поліпшує прогноз ПВТ [96].

Обговорюється кілька найбільш вірогідних причин зниження рівня досягнення СВВ при ожирінні та НАЖХП, а саме зниження біодоступності  $\alpha$ -інтерферону, зокрема зниження його здатності впливати на мембрану гепатоцитів за наявності стеатозу, імунну дисрегуляцію, супресія цитокінів при ожирінні [106].

Таким чином, накопичено достатньо даних, які свідчать, що наявність стеатозу та ІР у пацієнтів з ХГС є маркерами неефективності терапії. Стеатоз,

незалежно від його форми (вірусіндукований, метаболічний чи поєднання обох форм), погіршує прогноз відносно швидкості прогресування фіброзу при ХГС, однак виявлення форми стеатозу у конкретного хворого та інших ознак НАЖХП може допомогти обрати метод терапії [32].

Отримані дані про комплексний взаємозв'язок між ІР, стеатозом та ХГС відкривають нові можливості терапевтичного впливу. В терапії пацієнтів із супутнім метаболічним стеатозом дедалі більшу увагу приділяють зменшенню маси тіла, корекції ІР, тоді як у хворих з вірусіндукованим стеатозом основним завданням є елімінація вірусу [32, 31, 78, 114]. Однак останнім часом з'явилися публікації, в яких йдеться про необхідність корекції супутнього стеатозу у пацієнтів з 3-м генотипом (вірусіндукованим стеатозом) інфекції ВГС [31, 32].

Отже, незважаючи на існування стандартів лікування ХГС, результативність такої терапії далека від бажаної. Хоча впродовж останніх двох десятиліть значно покращилось клінічне ведення пацієнтів з ХГС, проте, багато аспектів лікування коморбідної патології печінки ще не повністю вирішені. На сьогодні немає чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатогепатиту невірусної етіології запропоновані препарати із групи бігуанідів та глітазонів, однак, вони можуть мати певну гепатотоксичну дію, що робить небажаним їх застосування у осіб із ХГС.

Наявність діабетичних ускладнень та частих супутніх патологій у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, часто унеможлиблює проведення ПВТ. Тому, для зменшення виразності метаболічного стеатозу печінки та покращення переносимості ПВТ у таких хворих, є необхідним пошук нових схем терапії, які б дозволили завершити ПВТ.

Значний інтерес представляють результати лікування стеатозу за допомогою іншого перспективного лікарського засобу – адеметіоніну. Адеметіонін відіграє центральну роль у біохімічних реакціях трансметилирування (біосинтез фосфоліпідів), транссульфатування (синтез

і обмін глутатіона та тауріна, кон'югація жовчних кислот зі збільшенням їх гідрофільності, детоксикація жовчних кислот) і амінопропілірування (синтез путресцину, спермидину і сперміну). В експерименті показана антифібротична активність адеметіоніну [3, 79, 334]. Отримані експериментальні та клінічні дані про його антиоксидантну, детоксикаційну та регенеративну дії [17, 79, 95].

У останні роки все більше для лікування різних захворювань печінки, особливо тих, які супроводжуються холестатичним синдромом, застосовують препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) [75, 135, 152, 153]. УДХК має унікальну здатність влаштовуватись у фосфоліпідній бішаровій мембрані гепатоцитів, стабілізуючи її структуру і захищаючи печінкову клітину від пошкоджуючих факторів.

Багатьма рандомізованими дослідженнями доведено багатофакторність впливу УДХК [135, 153]. Зокрема, це антихолестатичний, гепатопротекторний, імуномодулюючий, антиапоптичний і антихолестеринемічний ефекти. Однак дослідження по вивченню одночасного використання УДХК та адеметіоніну у хворих з коморбідною патологією печінки вивчені не достатньо.

**Резюме.** За даними проведеного огляду літератури встановлено, що вивчення особливостей ХГС на тлі ЦД-2 є актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки темпи поширення даних захворювань в Україні залишаються високими.

Клінічне ведення пацієнтів з HCV-інфекцією впродовж останніх двох десятиліть значно покращилось. Цьому сприяло отримання нових даних про патогенез хвороби і удосконалення діагностики. Розроблені нові алгоритми лікування хворих та профілактики HCV-інфекції. Проте, багато різних аспектів лікування коморбідної патології печінки ще не повністю вирішені.

Нині немає чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатозу та стеатогепатиту невірусної етіології запропоновані препарати із групи

бігуанідів та глітазонів, що сприяють зниженню інсулінорезистентності, синтезу тригліцеридів, плазмових концентрацій глюкози та інсуліну [17,31]. Однак ці препарати можуть мати певну гепатотоксичну дію, що робить небажаним їхнє застосування в осіб із ХГС.

Також у хворих на ЦД-2, є високим ризик небажаних явищ ПВТ, у зв'язку з чим такі хворі вкрай рідко розглядаються, як кандидати для противірусного лікування. Як наслідок, у хворих цієї категорії лікування нерідко обмежується тільки засобами патогенетичної терапії, що має на меті збільшити тривалість та покращити якість життя хворого. На сьогодні є окремі рекомендації щодо лікування хворих на ХГС з коморбідним станом та відсутні єдині стандарти, які б дозволили провести ПВТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2. Визначення чинників єдності патогенетичних механізмів прогресування ХГС на тлі ЦД-2 та відсутність єдиних рекомендацій щодо лікування хворих на ХГС в умовах коморбідності, є стратегічним напрямком практичної інфектології.



## **РОЗДІЛ 2**

### **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Це проспективне відкрите дослідження проведене на кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб та в умовах стаціонару і поліклініки (гастроентерологічному, ендокринологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака, терапевтичному відділенні лікарні з поліклінікою СМЗ УМВС у Закарпатській області, обласній клінічній інфекційній лікарні м. Ужгорода) за період 2010-2015 рр.

Усі дослідження були проведені за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією, усі учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

#### **2.1 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих**

Для виконання першого завдання роботи, а саме вивчення структури захворюваності гепатобіліарної системи у хворих на ЦД-2, у дослідження залучено 739 хворих на ЦД-2, які перебували на лікуванні у ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака за період 2010-2015 рр.

Окрім того у дослідження залучено 150 хворих на ХГС (група порівняння) та 30 клініко-анамнестично здорових донорів (контрольна група), мешканців Ужгорода.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС, ЦД-2 та з поєднаним перебігом обох захворювань, що погодилися на спостереження на тлі комплексної фармакотерапії.

Для реалізації наступних завдань, частина хворих на ЦД-2 (287) була

вилучена із дослідження згідно критеріїв вилучення. Критеріями вилучення були: алкогольні, автоімунні, токсичні ураження печінки, цироз печінки, перенесений інфаркт міокарда в перші 4 місяці, захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту в фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери, та ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: виникнення загрозливих для життя явищ, які можуть бути розцінені як пов'язані із прийманням запланованих у дослідженні терапевтичних препаратів (асцит - вилучено 1 пацієнта); рішення хворого припинити свою участь у дослідженні (вилучено 4 пацієнти); недотримання хворим режиму прийому лікувальних препаратів (вилучено 6 пацієнтів); поява в процесі дослідження критеріїв вилучення з дослідження (загострення виразкової хвороби шлунку - вилучено 1 пацієнт); відсутність зменшення вірусного навантаження після 12 тижня лікування (вилучено 22 хворих).

У досліджуваних хворих були відсутні маркери інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, Д, ТTV), високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/перехресного синдрому (анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1) та ВІЛ-інфекції. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів. Обов'язковою вимогою для проведення курсу противірусної терапії був нормальний рівень тиреотропного гормону та відсутність ознак автоімунного ураження щитоподібної залози. В ході дослідження постійно здійснювали контроль безпечності та токсичності терапії. За потреби, здійснювали корекцію терапії.

Середній вік пацієнтів склав (56,4±2,2) року. Серед пацієнтів першого етапу роботи було 354 (47,9 %) чоловіки і 385 (52,1 %) жінок. У другому етапі дослідження прийняло участь 247(41,0 %) чоловіків і 355 (58,9 %) жінок.

Для визначення тривалості ХГС проведено ретельний збір та аналіз епідеміологічного анамнезу з урахуванням шляхів і чинників, що сприяють

інфікуванню. Найчастішими шляхами інфікування були хірургічні втручання та стоматологічні маніпуляції (23,5 % і 21,4 %), на проведення парентеральних маніпуляцій та гемотрансфузій в анамнезі вказували 19,2 % і 17,8 %. Кількість осіб, які вказували на інфікування під час виконання своїх професійних обов'язків становила 4,3 %, частина пацієнтів вважала, що була інфікована під час незахищених статевих актів -3,7 %. У 10,1 % пацієнтів шляхи інфікування встановити не вдалося.

Тривалість ХГС у 78,0 % хворих складала ( $10,5 \pm 0,3$ ) року, а у 22,0 % хворих - виявлений вперше.

Тривалість ЦД-2 у обстежених хворих в середньому складала ( $12,8 \pm 0,24$ ) року. Проведений аналіз тривалості захворювання показав, що найбільший відсоток склали хворі з давністю ЦД-2 10-15 років - 30,8%.

Під час аналізу вікових періодів відмічено, що найбільшу питому вагу склали особи працездатного віку: 41-50 р. та 51-60 р. – 33,0 % та 47,3 % відповідно, що підтверджує соціально-економічне значення даних патологій (рис.2.1).

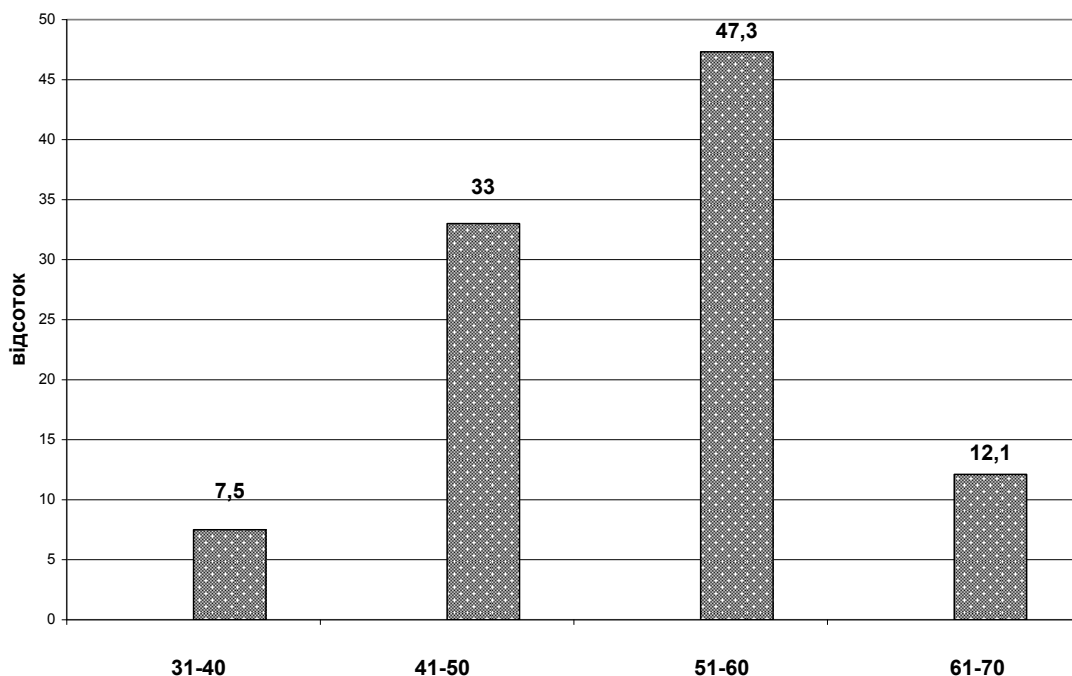


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених хворих за віком (роки).

Хворі, що залучені у дослідження, залежно від завдання та варіантів фармакоterapiї розділені на декілька груп. Досліджувану -1 гр. склали 177

хворих на ХГС поєднаний з ЦД -2, та дві групи порівняння: 2 гр. - 275 хворих на ЦД-2 без ХГС та 3 гр. - 150 хворих на ХГС без ЦД-2.

Групи хворих формувалися випадковим чином, із урахуванням необхідності дотримання однорідності за віком, статтю та клінічними характеристиками пацієнтів. В усіх хворих на ХГС було оцінено початкове вірусне навантаження. Хворі першої групи були розподілені на: підгрупу (n=71) - з високим вірусним навантаженням (ВВН) РНК ВГС  $\geq 6 \times 10^5$  МО/мл і підгрупу (n=106) - з низьким вірусним навантаженням (НВН) РНК ВГС  $\leq 6 \times 10^5$  МО/мл.

Основні характеристики досліджуваних хворих наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Основні характеристики досліджуваних хворих

Параметр	Група		
	1 ( n=177)	2 (n=275)	3 (n=150)
Середній вік, роки (M±m)	58,9 ± 2,12	54,6 ± 2,11	55,6 ± 1,83
Чоловіки, n (%)	67 (37,9)	110 (40)	70 (46,7)
Жінки, n (%)	110 (62,1)	165 (60)	80 (53,3)
Тривалість ЦД-2, роки	13,6 ± 0,28	12,1 ± 0,2	-
Асоційовані захворювання:			
ІХС, n (%)	112 (63,3)	150 (54,5)	45 (25,4)
Артеріальна гіпертензія, n (%)	83 (46,9)	105 (38,2)	22 (12,4)
Вірусне навантаження:			
низьке, n (%)	71 (40,1)	-	65 (43,3)
високе, n (%)	106 (59,8)	-	85 (56,7)

Встановлені генотипи ВГС розділені наступним чином: у першій групі 1 генотип мали 127 (71,7 %) хворих і не «1» генотип - 50 (28,3 %). У хворих 3 групи 1 генотип HCV виявлено у 92 (61,3 %) осіб, а не «1» генотип HCV у 58 (38,7 %) (рис.2.2).

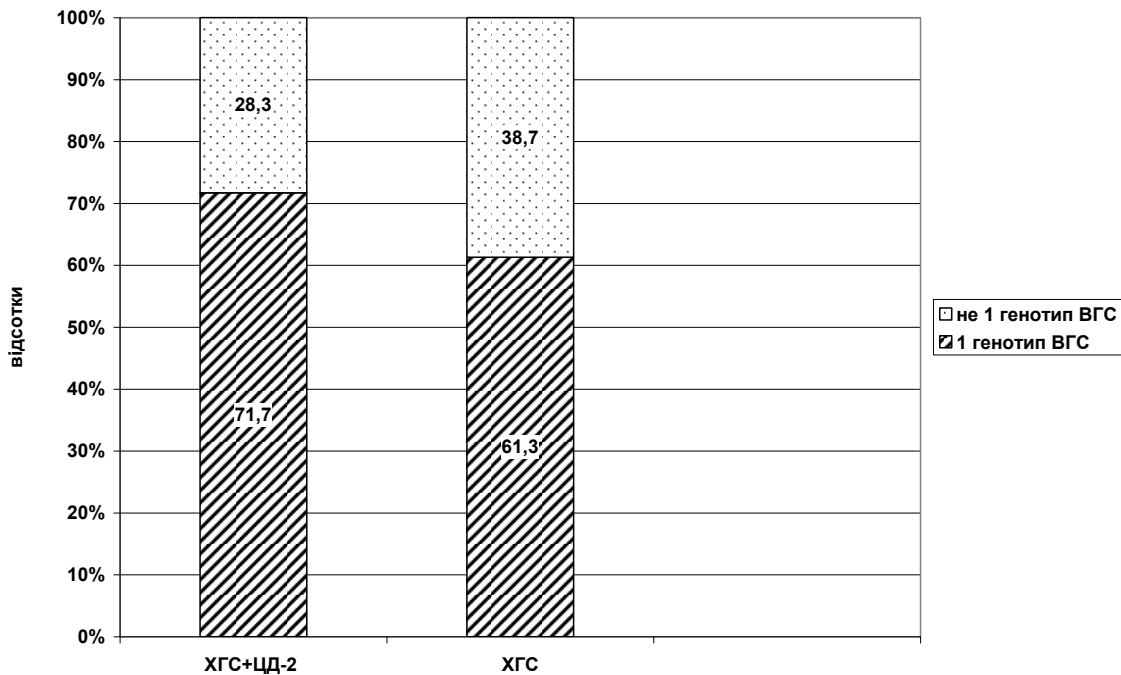


Рисунок 2.2 – Розподіл генотипів ВГС у хворих на ХГС+ЦД-2 та ХГС

Оскільки хворі на ЦД-2 часто мали надмірну вагу, а підвищений ІМТ віднесений до факторів прогресування та перебігу як ХГС так і ЦД-2, нами проведено оцінку трофологічного статусу за загальноприйнятими антропометричними показниками.

Антропометричними критеріями ожиріння вважався індекс Кетле, або індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ - величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси тіла людини та її росту і тим самим оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною або підвищеною. Індекс маси тіла обчислювали за формулою:  $ІМТ = \text{вага (кг)} / \text{зріст (м)}^2$  і вимірювали в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . ІМТ 18,5 – 24,9  $\text{кг}/\text{м}^2$  розцінювали як нормальну масу тіла (НМТ), а  $ІМТ \geq 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$  - як

підвищену масу тіла (ПМТ). Ожиріння було діагностовано при ІМТ  $\geq 30,0$  кг/м<sup>2</sup>: I ступінь ожиріння – ІМТ від 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>, II ступінь - 34,9-39,9 кг/м<sup>2</sup>, III ступінь – 39,9 й вище кг/м<sup>2</sup>.

При вивченні трофологічного статусу відмічено, що 360 (59,8 %) хворих мали ПМТ та різного ступеня ожиріння. ПМТ з ІМТ  $\geq 25,0$  кг/м<sup>2</sup> мали 118 хворих, ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup> мали 158 (26,2 %) пацієнтів, ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35-40 кг/м<sup>2</sup> мали 72 (12,0 %) осіб, та ІМТ  $> 40$  кг/м<sup>2</sup> тобто, ожиріння 3 ступеня мали 12 (2,0 %) хворих.

Найчастіше ПМТ спостерігалася у хворих після 40 років, сягаючи максимуму у віці 51-60 років і знижуючись після 60 років (рис.2.3).

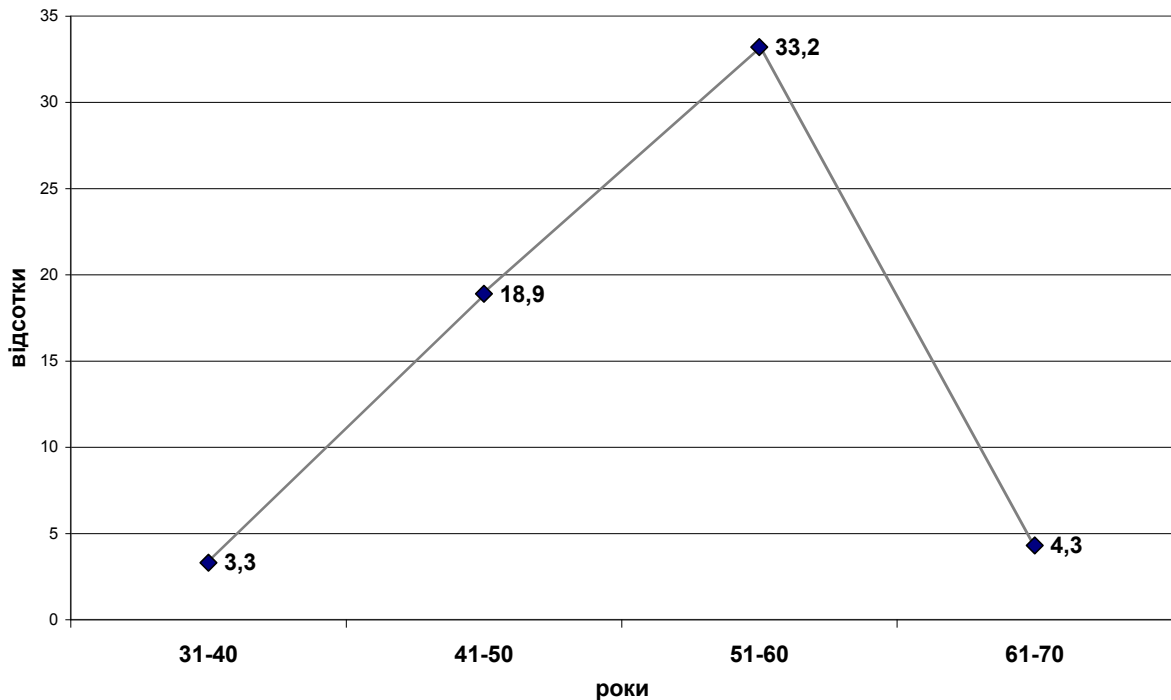


Рисунок 2.3 – Відсоток хворих з підвищеною масою тіла в залежності від віку

Залежно від маси тіла кожна група хворих була розподілена на дві підгрупи: 1а група – 47 хворих на ХГС+ЦД-2 з НМТ; 1б група – 130 хворих на

ХГС+ЦД-2 з ПМТ; 2а група – 80 хворих на ЦД-2 з НМТ; 2б група – 195 хворих на ЦД-2 з ПМТ; 3а група – 115 хворих на ХГС з НМТ; 3б група – 35 хворих на ХГС з ПМТ (рис. 2.4).

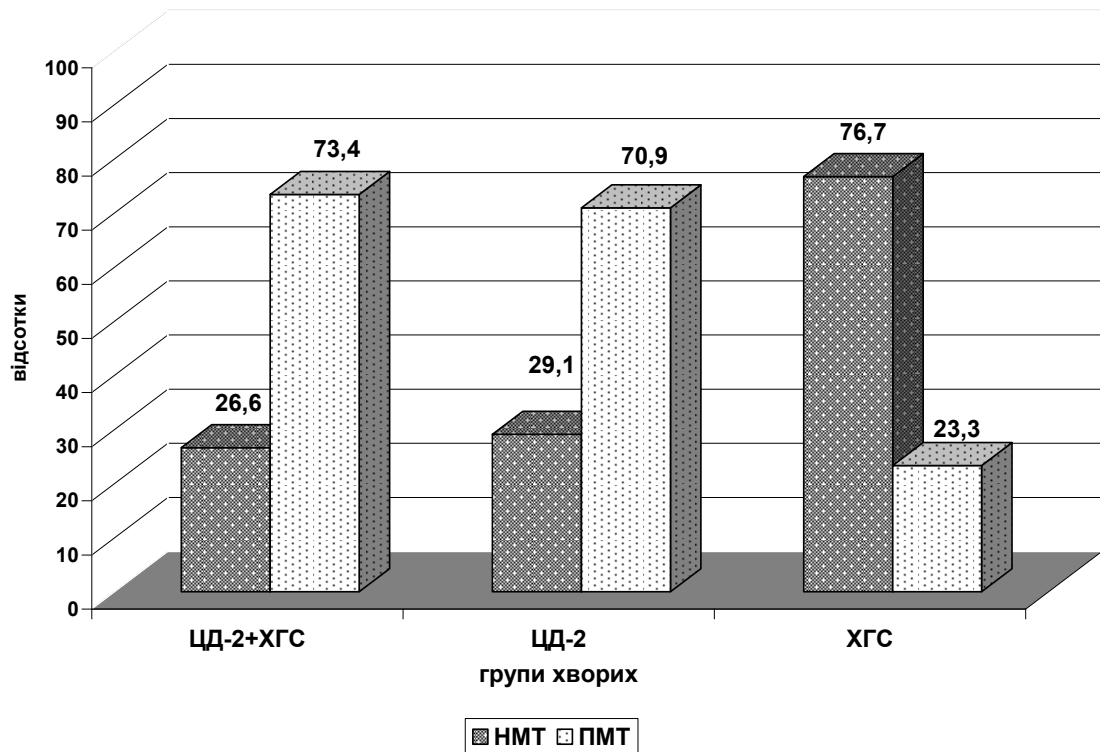


Рисунок 2.4 – Розподіл хворих на групи в залежності від маси тіла

Оцінюючи індекс маси тіла у обстежених хворих важливо відзначити, що найбільше осіб з ПМТ було серед хворих на ЦД-2 без ХГС у віці 51-60 р., а саме - 41,4 %, а найменше серед хворих на ХГС без ЦД-2 у віці 31-40 років - 4,4 %.

Аналіз вікової динаміки показника маси тіла виявив тенденцію до поступового збільшення числа хворих з віком у групі з ЦД-2 без ХГС. При цьому, важливо зауважити, що у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 ПМТ спостерігається з однаковою частотою у віці від 31 - 40, 41-50 та 51- 60 років, зменшуючись у 2 рази серед осіб старше 60 років (табл. 2. 2).

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих у групах за віком

Показник		Група						
Вік, роки	Всього хворих (n=602)	1-а (n=47)	1-б (n=130)	2-а (n=80)	2-б (n=195)	3-а (n=115)	3-б (n=35)	
31-40	абс.	45	5	12	10	6	10	2
	%	7,5	11,1	26,7	22,2	13,4	22,2	4,4
41-50	абс.	199	17	44	20	60	48	10
	%	33,1	8,5	22,1	10,1	30,2	24,1	5,0
51-60	абс.	285	13	65	35	118	37	17
	%	47,3	4,6	22,8	12,2	41,4	13,0	6,0
61-70	абс.	73	12	9	15	11	20	6
	%	12,1	16,4	12,3	20,6	15,1	27,4	8,2

Відповідно до критеріїв Міжнародної Федерації Діабету (IDF) 2005 року для визначення критеріїв абдомінального або центрального типу ожиріння використовували індекси центрального ожиріння: ОТ/ОС – відношення окружності талії (ОТ), см / окружності стегон (ОС) см. ОТ вимірювалась на рівні пупка, а ОС — у найширшому місці тазу (нормальні значення цього індексу менше за 0,85 для жінок, менші за 1,0 для чоловіків); ОТ/ОН – відношення ОТ, см / окружність ноги (ОН), см, ОН вимірювалась у верхній третині стегна (нормальні значення цього індексу — менше ніж 1,5 для жінок та менше 1,7 для чоловіків); ОТ/ОР – відношення ОТ, см / окружність руки (ОР), см, ОР вимірювалась у середній третині плеча (нормальні значення — менше ніж 2,4); ОТ/зріст – відношення ОТ, см / зріст, см (нормальні значення — менше 0,5). Наявність у пацієнтів абдомінального типу ожиріння було підтверджено антропометричними даними, а саме: збільшенням окружності талії (ОТ) у чоловіків від 94 до 130 см, в середньому



до  $(102,8 \pm 1,2)$  см, у жінок від 82 до 142 см, у середньому до  $(93,1 \pm 2,0)$  см; а також вимірюванням коефіцієнту відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС) та індексу маси тіла (ІМТ) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3 – Основні антропометричні характеристики обстежених пацієнтів

Група		Показник				
		ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ/ОС	ОТ/ОН	ОТ/ОР	ОТ/ріст
1а: ЦД-2+ ХГС+ НМТ	а n=22	22,4± 0,25	0,92± 0,02	1,95± 0,04	1,87± 0,05	0,51± 0,02
	б n=25	23,2± 0,17	0,83± 0,03	1,32± 0,02	1,43± 0,02	0,45± 0,01
1б: ЦД-2+ ХГС+ ПМТ	а n=45	29,5± 0,3	1,35± 0,2*	2,52± 0,13	2,51± 0,04*	0,63± 0,02
	б n=85	30,6± 0,8*	1,31± 0,4*	1,83± 0,15	2,97± 0,08*	0,66± 0,04
2а: ЦД-2+ НМТ	а n=37	22,18± 0,4	0,93± 0,03	2,15± 0,02	1,66± 0,05	0,48± 0,01
	б n=43	23,14± 0,5	0,83± 0,02	1,26± 0,07	1,85± 0,03	0,39± 0,03
2б: ЦД-2+ ПМТ	а n=73	26,8± 0,6	1,20± 0,05	2,75±* 0,12	2,41± 0,04	0,59± 0,03
	б n=122	31,9± 0,7*	1,09± 0,04	1,96± 0,15	2,92± 0,09*	0,62± 0,04
3а: ХГС+ НМТ	а n=55	21,3± 0,73	0,75± 0,02	1,76± 0,02	2,15± 0,03	0,47± 0,05
	б n=60	22,6± 0,76	0,82± 0,02	1,36± 0,04	1,82± 0,03	0,45± 0,02
3б: ХГС+ ПМТ	а n=15	29,1± 2,65	1,05± 0,1	2,68± 0,11	2,67± 0,22	0,74± 0,03
	б n=20	30,4± 1,45	1,22± 0,4	1,94± 0,13	2,72± 0,34	0,76± 0,06*
Конт- роль	а n=15	21,15± 0,5	0,95± 0,04	2,23± 0,03	1,52± 0,03	0,45± 0,03
	б n=15	22,12± 0,7	0,85± 0,02	1,32± 0,05	1,92± 0,04	0,42± 0,05

Примітки: а - чоловіки; б - жінки; Примітка. Достовірність різниці: \* – з групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

У пацієнтів було констатоване абдомінальне ожиріння відповідно до загальноприйнятих критеріїв за визначеними індексами центрального ожиріння. Також пацієнти всіх груп з ПМТ мали збільшене співвідношення ОТ/ОС (середній рівень цього показника максимально зростав у 1б групі), ОТ/ОН (середній рівень цього показника максимально зростав у 2б групі), ОТ/ОР (середній рівень цього показника максимально зростав у 1б групі), От/зріст (середній рівень цього показника максимально зростав у 3б групі). Слід підкреслити, що у групах 1б та 2б жінки мали вищі показники ІМТ та ОТ/ОР, а ніж чоловіки ( $p < 0,05$ ).

### **Характеристика контрольної групи**

До контрольної групи увійшли 30 практично здорових людей, з них 12 (40,0 %) чоловіків і 18 (60,0 %) жінок віком 31 - 70 років (середній вік –  $42,23 \pm 0,25$  роки), мешканців Ужгорода. У процесі формування даної групи контингент практично здорових соціально адаптованих осіб проходив попереднє анкетування.

Критеріями залучення були: відсутність маркерів до вірусних гепатитів у крові та виключення можливості зараження ВГС-інфекцією за останні 6 місяців (гемотрансфузії, оперативні втручання, часті парентеральні маніпуляції, протезування зубів, робота медичними працівниками, робота пов'язана з контактом із кров'ю та її препаратами, вживання наркотиків, татуаж, пірсинг з використанням неодноразового інструментарію.

У залучених у групу контролю були виключені хронічні, спадкові та психічні захворювання, не було виявлено патологічних змін при проведенні УЗД дослідження органів черевної порожнини. Також в усіх була отримана письмова згода на включення в дослідження.

Усім особам групи контролю проведено антропометричні вимірювання та встановлено відсутність метаболічних факторів ризику (табл.2.4).

Таблиця 2.4 – Антропометричні характеристики групи контролю

Групи	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ/ОС	ОТ/ОН	ОТ/ОР	ОТ/ріст
а	21,15±	0,95±	2,23±	1,52±	0,45±
n=12	0,5	0,04	0,03	0,03	0,03
б	22,12±	0,85±	1,32±	1,92±	0,42±
n=18	0,7	0,02	0,05	0,04	0,05

Примітки: а - чоловіки; б - жінки;

Усі особи були з нормальними клініко-лабораторними (загальний аналіз крові, біохімічне дослідження крові) та інструментальними результатами досліджень (табл. 2. 5).

Таблиця 2.5 – Біохімічні показники у осіб контрольної групи

Параметр	Одиниця виміру	Показник
Білірубін	ммоль/л	15,3±1,4
АлАТ	МОд/л	22,1±3,7
АсАТ	МОд/л	14,2±2,1
ЛФ	Од/л	52,3±5,7
ГГТП	Од/л	24,4±3,0
ЗХ	ммоль/л	3,82 ± 0,35
ЛПВЩ	ммоль/л	1,54 ±0,05
ЛПНЩ	ммоль/л	1,32 ±0,03
ТГ	ммоль/л	0,99 ± 0,19
ГКН	ммоль/л	4,75±0,07
НbA1c	%	4,65±0,08
АпоА	г/л	1,45±0,05
АпоВ	г/л	1,04±0,03
Альфафетопротеїн	МОд/мл	1,27±0,04

Визначення показників імунно-ендокринної регуляції у здорових осіб проводилось залежно від статі (табл.2.6).

Таблиця 2.6 – Показники імунно-ендокринної регуляції у осіб групи контролю

Показник	Стать	Значення
Феритин, нг/мл	а	75,8 ±17,6
	б	72,8±15,2
Залізо, мкмоль/л	а	19,3±1,7
	б	18,70±1,50
НОМА-IR	а	1,99±0,2
	б	2,14±0,3
С-пептид, ммоль/л	а	1,22±0,13
	б	1,45±0,17
Адипонектин, мкг/мл	а	76,0±16,14
	б	72,0±13,21
Лептин, нг/мл	а	7,03±0,52
	б	6,12±0,34
ФНП-α, пг/мл	а	4,5±0,84
	б	4,82±0,78
Глюкоза плазми, ммоль/л	а	4,75±0,07
	б	4,23±0,05

Примітки: а - чоловіки; б - жінки;

Усім особам контрольної групи було проведено визначення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-2, ФНП-α, неоптерин) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Показники рівнів цитокінів у осіб контрольної групи

Параметр	Одиниця виміру	Показник
ІЛ-1 $\beta$	пг/мл	27,2 $\pm$ 1,6
ІЛ-4	пг/мл	0,77 $\pm$ 2,4
ІЛ-10	пг/мл	0,88 $\pm$ 0,76
ІЛ-2	пг/мл	12,7 $\pm$ 0,5
Неоптерин	нмоль/л	7,6 $\pm$ 1,5
IgM	г/л	1,2 $\pm$ 0,11
IgG	г/л	12,3 $\pm$ 0,1
TGF- $\beta$ 1	пг/мл	154,0 $\pm$ 22,7
TIMP-1	нг/мл	222,0 $\pm$ 7,3

## 2.2 Методи дослідження

Залежно від скарг усім хворим проведені клініко-лабораторні обстеження згідно протоколів надання медичної допомоги передбачуваного захворювання.

Загальноклінічне обстеження передбачало оцінку скарг пацієнтів та даних фізикального обстеження, на підставі яких формувалися основні клінічні синдроми. Ретельно відслідковувався епідеміологічний анамнез пацієнтів, при цьому переслідувалася головна мета - встановлення часу можливого первинного інфікування вірусом гепатиту С.

Діагноз ХГС був виставлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та не структурних білків HCV (anti HCV IgG +), а також виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням.

В усіх хворих на ХГС було оцінено початкове вірусне навантаження. Хворі першої групи були розподілені на: підгрупу (n=71) - з високим вірусним навантаженням (ВВН) РНК ВГС  $\geq 6 \times 10^5$  МО/мл і підгрупу (n=106) - з низьким вірусним навантаженням (НВН) РНК ВГС  $\leq 6 \times 10^5$  МО/мл.

Діагноз ЦД-2 встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999 р., перегляд 2006 р.) та Міжнародної асоціації по вивченню ЦД-IDF (International Diabetes Federation). Верифікація діагнозу ЦД-2 ґрунтувалась на визначенні рівнів глюкози крові натще (ГКН) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), проведенні перорального глюкозо-толерантного тесту (ПГТТ), обчисленні індексу IP (інсулінорезистентності) НОМА-IR (гомеостатичної моделі). Концентрацію ГКН та після ПГТТ встановлювали за допомогою глюкозооксидантного методу. Вміст кетонових тіл у сечі визначали за методом Ланге.

Характеристику клінічного перебігу оцінювали за ступенями тяжкості та компенсації ЦД-2. Основними критеріями при оцінці ступеню тяжкості діабету були рівень глікемії та глюкозурії, схильність до кетоацидозу, доза та характер цукрознижувальних засобів, необхідних для досягнення стійкого утримування стану компенсації захворювання.

Хворих розділили за критеріями тяжкості перебігу ЦД-2 [140]:

легка (I ступінь) форма діабету - невисоким рівнем глікемії, що не перевищує 8 ммоль/л натще, відсутність великих коливань вмісту цукру в крові протягом доби, незначна добова глюкозурія (від слідів до 20 г/л). Стан компенсації підтримувався за допомогою дієтотерапії. Були наявні тільки неважкі ускладнення - ретинопатія 1 стадії або нефропатія 1 стадії або транзиторна нейропатія;

середня (II ступінь) форма тяжкості ЦД-2 - глікемія натще сягала до 14 ммоль/л, бували коливання глікемії протягом доби, добова глюкозурія не перевищувала 40 г/л, дуже рідко розвивався кетоз або кетоацидоз. Компенсація діабету досягалася дотриманням дієти і прийманням цукрознижувальних пероральних засобів (ЦЗПЗ) або введенням інсуліну (у

випадку діагностування вторинної сульфамідорезистентності) в дозі, що не більше 40 ОД на добу. У цих хворих можуть виявлятися діабетичні ангіонейропатії різної локалізації та функціональних стадій;

тяжка (III ступінь) форма діабету характеризувалася високими рівнями глікемії (натще понад 14 ммоль/л), значними коливаннями вмісту цукру в крові протягом доби, високим рівнем глюкозурії (понад 40-50 г/л), необхідністю призначення інсуліну в дозі вище 40 ОД на добу. Метод досягнення компенсації був індивідуальним - дієта, пероральні цукрознижуючі препарати, комбінована терапія.

При ЦД-2 розвиток тяжких органічних уражень судин з порушенням зору, функції нирок, серця, мозку, нижніх кінцівок дало змогу розцінювати захворювання як тяжке, незалежно від показників глікемії та глюкозурії, дози й характеру цукрознижувальної терапії [122, 255].

ЦД-2 за ступенем тяжкості був: легкого ступеня - у 163 (22,0 %), середнього - у 251 (34,0 %), тяжкого - у 325 (44,0 %) хворих. Компенсований перебіг підтверджено у 66 осіб (8,9 %), субкомпенсований – у 539 (72,9 %), декомпенсований перебіг виявлено у 134 хворих (18,2 %).

Рівень компенсації ЦД-2 встановлювали за показником глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>,% фракція гемоглобіну, сполучена з глюкозою), який визначали методом колориметрії. Під час стаціонарного лікування проводили визначення глюкози капілярної крові натще та впродовж доби. Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України про надання медичної допомоги хворим на ЦД-2, ЦД-2 вважається компенсованим за показником глікемії натще до 5,56 ммоль/л, на тлі харчування — до 10 ммоль/л [140]. Хворі на ЦД-2 були розподілені за компенсацією вуглеводного обміну залежно від рівня глюкози і HbA<sub>1c</sub>.

Параметри понять "компенсований", "субкомпенсований" і "декомпенсований" ЦД-2 оцінювали наступним чином. Повна компенсація вуглеводного обміну характеризувалася відсутністю спраги, частого сечовипускання, симптомів гіпоглікемії. У хворого добре загальне

самопочуття, рівний настрій, достатньо високий рівень фізичної та інтелектуальної активності, рівні глюкози в крові натще і після їжі нормальні, глюкоза в сечі відсутня. Рівень HbA<sub>1c</sub> не перевищував 7 %.

Субкомпенсований вуглеводний обмін характеризувався відсутністю скарг, характерних для ЦД-2, наявністю хорошого самопочуття, відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їжі - до 10 ммоль/л, HbA<sub>1c</sub>- не вище 9 %, а глюкоза в сечі - до 5 % від цукрової цінності їжі.

Про декомпенсацію вуглеводного обміну свідчили скарги, властиві ЦД-2, показники глікемії більш високі натще і після прийому їжі, HbA<sub>1c</sub> вище 9 %, втрата глюкози з сечею більше 5 % вуглеводної цінності їжі.

Компенсованість глікемії у хворих на ЦД-2 розподілялась наступним чином: компенсований перебіг підтверджено у 66 хворих (8,9 %), субкомпенсований – у 539 хворих (72,9 %), декомпенсований перебіг виявлено у 134 осіб (18,2 %) (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Розподіл хворих на ЦД-2 за ступенями тяжкості та рівнями компенсації

Ступінь тяжкості ЦД-2			Рівень компенсації вуглеводного обміну		
Легкий (n=163)	Середній (n=251)	Тяжкий (n=325)	Компенсований (HbA <sub>1c</sub> < 7,0%) (n=66)	Субкомпенсований (HbA <sub>1c</sub> 7,0-8,5%) (n=539)	Декомпенсований (HbA <sub>1c</sub> >8,5%) (n=134)

Отже, переважна більшість хворих мала субкомпенсований перебіг та тяжкий ступінь ЦД-2.

Проводився клініко-інструментальний скринінг діабетичних ретинопатій, нейропатій, мікро- та макроангіопатій (офтальмоскопія, реовазографія кінцівок, периферичний сенсорний статус). Усі хворі були оглянуті окулістом, подологом, неврологом.



Діабетичні нейропатії (мононейропатії, полінейропатії, енцефалопатії) діагностували за сукупністю клінічних даних, оцінкою рефлекторного статусу кінцівок, характером змін тактильної, температурної, вібраційної, глибокої та больової чутливості. Діабетичні ретинопатії визначали при проведенні офтальмоскопії, огляді очного дна, виявленні офтальмоскопічних ознак ретинопатії. Діабетичні ангіопатії кінцівок визначалися за сукупністю клінічних даних, за результатами реовазографії кінцівок.

Виявлення нейропатії здійснювалося невропатологом загальноприйнятими методами неврологічного обстеження.

Діагностика першої стадії діабетичної нефропатії здійснювалася шляхом визначення мікроальбуміну в сечі (трьохразово) за допомогою тест-смужок фірми "BOEHRINGER MANNHEIM". Тест вважали позитивним, якщо концентрація альбуміну у сечі перевищувала 20 мг/л, концентрація вище 300 мг/л розцінювалася як макропротеїнурія.

Діагностику діабетичної ретинопатії проводили за допомогою дослідження очного дна методом прямої офтальмоскопії.

Наявність артеріальної гіпертензії було підтверджено підвищенням у 210 пацієнтів систолічного артеріального тиску від 140 до 170 мм рт.ст., в середньому до  $(155,8 \pm 1,5)$  мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску – від 90 до 100 мм рт.ст., в середньому до  $(95,0 \pm 1,0)$  мм рт.ст. у хворих віком старше 45 років.

Обстеження хворих проводили на початку залучення в дослідження та через 3 міс. встановленого лікування. У вказані терміни проводили весь комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

*Лабораторні методи дослідження.* Для верифікації діагнозу ХГС та ЦД-2 в обстежених хворих застосовувався комплекс клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження, що дозволяють оцінити функціональний стан печінки, ПЗ, стан вуглеводного та ліпідного обмінів, а також рівні адипоцитокінів. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих

лабораторіях: клініко-діагностичній лабораторії ЗОКЛ ім. А. Новака (головний лікар – к.мед.н., доц. Яцина Ю.Ю.), центру профілактики та боротьби зі СНІДом (головний лікар – д.мед.н., проф. Миронюк І.С., завідувач лабораторії – к.мед.н. Потокі Н.Й.) та комерційних лабораторіях («Діла» та «Сінево»).

Показники загального аналізу крові визначали за загальноприйнятою методикою за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора ВС-2800 (Mindray, Китай). Гемоглобін визначали за допомогою гемоглобінометра; кількість еритроцитів підраховували автоматичним лічильником; кількість лейкоцитів – пробірковим методом Н. М. Ніколаєва.

Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланін амінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази), рівень сечовини, креатиніну, глюкози - визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США). Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анжелес, 1994)

Оцінка синдрому печінково-клітинної недостатності включала визначення вмісту загального білку (мікробіуретовий метод), альбуміну (уніфікований метод з бромкрезоловим зеленим), холестерину та величину протромбінового індексу уніфікованим методом Ілька.

Ліпідний склад крові характеризували за концентрацією загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), аполіпопротеїну-А1 (Апо-А1), аполіпопротеїну-В (Апо-В) та тригліцеридів (ТГ), використовуючи набори «Био-Ла-Тест» («LACHEMA», Чехія).

Цільові рівні ЗХ використовували згідно з Європейськими рекомендаціями (2007): менше 5 ммоль/л для загальної популяції, менше 4,5 ммоль/л для пацієнтів з високим ризиком та менше 4,0 ммоль/л для пацієнтів з дуже високим ризиком.

Для оцінки інсулінорезистентності обчислювався індекс IP НОМА-IR (Homeostasis model assessment), що розраховували на підставі показників інсуліну та глюкози в сироватці крові натще за формулою:  $НОМА-IR = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$  [140]. Наявність у хворих IP підтверджувалося збільшенням НОМА-IR вище 2,77.

Оскільки визначення інсуліну має значення тільки у пацієнтів, що не отримували препаратів інсуліну, то для оцінки функціонального стану  $\beta$ -клітинного апарату підшлункової залози у обстежуваних хворих, визначали рівень С-пептиду у сироватці крові методом ІФА з використанням наборів реагентів DRG (США) згідно методики виробника.

Визначення маркерів гепатитів В і С проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням відповідних тест систем. Для визначення РНК вірусу гепатиту С використовували метод ПЛР. Кількісний варіант ПЛР був проведений у режимі реального часу (чутливість методу –  $>50$  МО/мл) для оцінки концентрації HCV-RNA (низьке вірусне навантаження –  $\leq 600000$  МЕ/мл, високе вірусне навантаження –  $>600000$  МЕ/мл) та генотипу за допомогою набору реагентів для одночасного виявлення РНК вірусу гепатиту С (HCV), ДНК вірусу гепатиту В (HBV) і РНК вірусу імунодефіциту людини (HIV) «Амплиценс® HCV/HBV/HIV-FL», виробництва ФБУН «Центральний науково-дослідний інститут епідеміології», Росія, відповідно до інструкцій виробника.

Обладнання на якому проводили тестування – термоциклер планшетного типу з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», BioRad, США.

Отримані дані – криві накопичення флуоресцентного сигналу – аналізувалися за допомогою програмного забезпечення до приладу на

підставі наявності (або відсутності) перетину кривої флуоресценції з пороговою лінією, що відповідає наявності (або відсутності) значення порогового циклу  $C_t$  у відповідній графі в таблиці результатів. Результати ПЛР – дослідження вважалися достовірними, при умові отримання правильних результатів проходження контрольних зразків.

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів  $\alpha$ -фетопротеїну, феритину, заліза, лептину, адипонектину, тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (TIMP-1) та трансформуючого фактора росту -  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), С-пептиду, автоантитіл CADA та ICA у сироватці крові на автоматичному імуноферментному аналізаторі "STATFAX", за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США), IMMUNOTECH, Франція та «Вектор Бест» Росія, м. Новосибірськ згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів.

Цитокинову ланку імунної системи оцінювали за концентрацією рівнів інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-4, ФНП- $\alpha$  та неоптерину у сироватці крові також методом ELISA на автоматичному імуноферментному аналізаторі "STATFAX", за рекомендованими протоколами до тест-систем DRG (США) та «Вектор Бест» Росія, м. Новосибірськ згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів.

Усім хворим з першим генотипом вірусу гепатиту С, за умови, якщо планувалося призначення протівірусної терапії, оцінювався генотип інтерлейкіну-28В методом Real-Time PCR в комерційних лабораторіях.

У частини хворих ступінь фіброзу та стеатозу печінки оцінювали за даними неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс (проводили у комерційній лабораторії «Діла»), згідно з критеріями запропонованими розробниками методу (табл. 2.9).

Таблиця 2.9 – Критерії оцінки FibroTest

FibroTest	Оцінка стадії фіброзу		
	METAVIR	Knodell	Ishak
0,75–1,00	F4	F4	F6
0,73–0,74	F3–F4	F3–F4	F5
0,59–0,72	F3	F3	F4
0,49–0,58	F2	F1–F3	F3
0,32–0,48	F1–F2	F1–F3	F2–F3
0,28–0,31	F1	F1	F2
0,22–0,27	F0–F1	F0–F1	F1
0,00–0,21	F0	F0	F2

*Інструментальні методи дослідження.* Усім хворим досліджуваних груп проводили комплексне ультразвукове обстеження. Ультразвукову діагностику (УЗД) органів гепатобіліарної зони проводили на апараті Philips HDI – 1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 мГц. Визначали розміри печінки, селезінки, жовчного міхура, їх контури, ехогеність та структуру, наявність вільної рідини у черевній порожнині та орієнтовну її кількість. Обстеження пацієнтів проводилося натще. Під час візуалізації судин оцінювали довжину, форму, величину, просвіт, анатомічне розташування та індивідуальні особливості співвідношення різних судин одна до одної та жирову інфільтрацію печінки. Усі виміри проводились за стандартними методиками.

Ехогенність паренхіми печінки оцінювалась як нормальна при її відповідності кірковому шару правої нирки. Якщо різниця між ними була більша від різниці між ехогенністю селезінки і кіркового шару лівої нирки, то таку паренхіму печінки розглядали, як гіперехогенну.

Залежно від ультразвукової картини жирової інфільтрації печінки та запального процесу в усіх хворих оцінювали стеатоз як мінімальний, помірний та виражений.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали за даними методу непрямой фіброеластометрії печінки (діагностичний прилад «FibroScan» 502 F01261 датчик M 7 70129, (Echosens, Франція), що проводили на базі Закарпатської обласної клінічної інфекційної лікарні (головний лікар - к.мед.н., доц. Поляк М.А.), який визначає показник еластичності (ПЕ) тканини печінки у кПа. Отримані результати оцінювалися по системі напівкількісної оцінки фіброзу печінки по METAVIR згідно критеріїв, що подані в інструкції до приладу (табл. 2.10).

Таблиця 2.10 – Діагностичне значення показників фібросканування за допомогою апарата «FibroScan»

Стадія фіброзу за шкалою METAVIR	Діапазон значень, кПа	Діагностична точність,%
F0	1,5-5,8	88,6
F1	5,9-7,2	87,2
F2	7,3-9,5	93,2
F3	9,6-12,5	90,9
F4	> 12,5	95,5

#### *Фіброгастродуоденоскопія.*

Ендоскопічне обстеження виконували за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором „Pentax” EPM-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми „Pentax” E-2430, „Pentax” BD-34M, GIF-K20. Під час ендоскопічного дослідження виявляли будь-які патологічні зміни стравоходу та/або шлунка та ступінь варикозного розширення вен стравоходу.

### 2.3 Характеристика методів лікування

Для вивчення ефективності запропонованого лікування хворі на ХГС + ЦД-2 були розділені на декілька груп – залежно від завдання та варіантів фармакотерапії. Усі групи були рівні за статтю, віком, генотипом.

Для вивчення ефективності ПВТ залучено 58 хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, які були розділені на 1а групу (n=32) – пацієнти, що одержували тільки ПВТ у стандартних дозах і 1б групу (n=26) – ПВТ + терапія «супроводу».

ПВТ проводилась згідно рекомендацій Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) 2011 року, що передбачало: введення Пег-ІФН  $\alpha$ -2 $\beta$  – 1,5 мг/кг або Пег-ІФН  $\alpha$ -2а – 180 мг підшкірно 1 раз на тиждень та рибавірин. Доза рибавірина призначалась: при 1-му генотипі HCV -1000 мг/добу при масі менше 80 кг і 1200 мг/доб при масі більше ніж 80 кг; при генотипі "не 1" - 800 мг/добу 1б групі пацієнтів (n=26) на тлі стандартної схеми лікування (SoC) ХГС було додано терапію «супроводу», у введенні перед початком ПВТ адеметіоніну по 800 мг в/в 1 раз в день 10 днів, з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози препарату (по 400 мг ранком і ввечері) ще 20 днів, а також УДХК по 500 мг на ніч протягом всього терміну лікування. Введення адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ.

Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. Загальний період спостереження склав 72 тижні.

В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL 2010, 2011) [134, 204]. Паралельно із оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді.

Ефективність проведеної ПВТ визначали за основними клінічними синдромами, біохімічними параметрами та вірусним навантаженням, яке оцінювали перед початком лікування, через 4, 12, 24 і 48 тижнів від початку

терапії та показником стійкої вірусологічної відповіді (СВВ): відсутність РНК HCV у сироватці протягом 24 тижнів після закінчення лікування.

Також, у всіх хворих здійснювалась оцінка впливу призначеного лікування на виразність стеатозу та фіброзу печінки на основі проведення ФіброМаксу та комплексного УЗД.

При плануванні лікувальних заходів ХГС у хворих на ЦД-2 нами враховано наявність метаболічних факторів, рівень компенсації ЦД-2, ступінь важкості, наявність діабетичних ускладнень та основних клініко-лабораторних синдромів. Враховуючи все вище сказане, 98 хворим на ЦД-2, яким протипоказана ПВТ, нами призначено гепатопротекторну терапію у різній комбінації, для вивчення ефективності якої сформовано три групи.

Пацієнти I-ої групи (n=30) одержували монотерапію адеметіоніном по 800 мг в/в 1 раз на день протягом 10 днів, з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози препарату (по 400 мг ранком і ввечері) ще 20 днів. Прийом адеметіоніна повторювали на 4-му, 8-му і 12-му місяцях лікування. II-ій групі пацієнтів (n=32) була призначена монотерапія УДХК по 500 мг на ніч протягом 12 місяців. Третя (III) група пацієнтів (n=36) одержувала комбіновану терапію УДХК+адеметіонін за вище запропонованою схемою. Курс лікування для хворих усіх груп тривав 12 місяців (табл. 2.11).

Таблиця 2.11 – Розподіл хворих на групи в залежності від проведеного лікування

ПВТ	ПВТ + терапія «супроводу»	Гепатопротекторна терапія (n=98)		
		адеметіонін	УДХК	адеметіонін + УДХК
1а гр. n=32	1б гр. n=26	I гр. n=30	II гр. n=32	III гр. n=36

Вид та дозування цукрознижуючої терапії залишалися без змін протягом усього періоду лікування.



У ході дослідження ефективність гепатпротекторної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та ферментів холестазу крові, показників ліпідного спектру крові та цитокінової ланки імунітету через 4, 12, 24 і 48 тижнів від початку терапії.

Слід зазначити, що всі пацієнти завершували лікування амбулаторно. У частини хворих (65) були оцінені віддалені результати лікування через 6 місяців після завершення терапії.

Лікування супутнього ЦД 2-го здійснювалось кваліфікованим спеціалістом – ендокринологом відповідно до наказу МОЗ України від 21.12.2012 року №1118 та міжнародних (всесвітні рекомендації Міжнародної діабетичної федерації від 2005 року) рекомендацій. Залежно від стану компенсації вуглеводного обміну та ступеня тяжкості ЦД-2 визначався вибір цукрознижувальних препаратів. Із 452 хворих на ЦД-2 залучених у дослідження - 245 (54,2%) хворих приймали пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗ), а 207 (45,8%) пацієнтів знаходились на комбінованій терапії - інсулін в поєднанні з ПЦЗ (рис. 2.5).

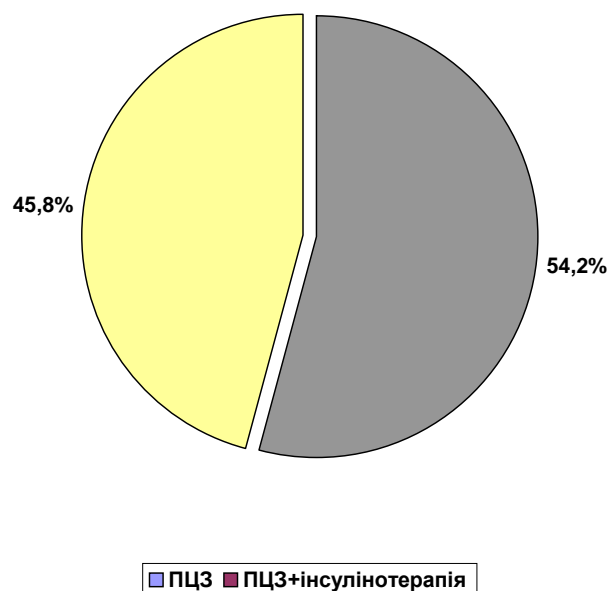


Рисунок 2.5 – Види цукрознижуючої терапії у обстежених хворих

Враховуючи, що серед хворих, переважали особи з надлишковою вагою та ожирінням, переважна більшість пацієнтів отримувала «золотий» стандарт пероральної цукрознижуючої терапії – метформін. З метою нівелювання гастроентерологічних побічних дій метформіну рекомендували пролонговану форму препарату. За умов недостатньої компенсації рівня глікемії при лікуванні метформіном призначали похідні сульфонілсечовини, тому деякі хворі з субкомпенсованим перебігом ЦД-2 отримували комбіновану пероральну цукрознижуючу терапію.

#### *Методи статистичної обробки отриманих результатів*

Для оцінки результатів фармакотерапії використовували методи статистичної обробки, що охопили варіаційну статистику, на персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel-2006. Перевірка гіпотези про нормальність розподілу груп хворих проводилась за критерієм Шапіро-Уїлка. Для аналізу відмінностей між групами та перевірки відмінності медіан був використаний метод Краскела-Уолліса. При порівнянні кількісних показників в межах однієї групи застосовували парний критерій t Стьюдента. При порівнянні різних груп хворих проводили однофакторний дисперсійний аналіз у класичному варіанті, або його непараметричний аналог - аналіз Краскела-Уолліса. Наступні попарні порівняння груп проводили за парним критерієм Манна-Уїтні-Вілкоксона. Для визначення взаємозв'язку досліджуваних показників проводився множинний кореляційний аналіз. Для оцінки кореляційних зв'язків використовували загальноприйняті градації кореляційного зв'язку.

Статистичну обробку виконували в середовищі пакета SPSS 11.5. Оцінені середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей, які вважались вірогідними при  $p < 0,05$ . У тексті роботи дані представлені у вигляді середнього і його помилки ( $M \pm m$ ).

**Резюме.** Було обстежено 739 хворих на ЦД-2, 150 хворих на ХГС. Встановлено, що більшу частину склали особи працездатного віку, кількість жінок переважала над кількістю чоловіків. Для верифікування діагнозу ХГС

та контролю ефективності лікування використані сучасні та високоінформативні лабораторно-інструментальні методи дослідження. Для забезпечення адекватного математичного трактування та надання вірної клінічної інтерпретації результатів застосовані різноманітні статистичні методи обробки отриманих даних.

## РОЗДІЛ 3

## СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНOSTІ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у 95,1 % хворих на ЦД-2 зареєстровані захворювання гепатобіліарної системи. Серед них домінуючою є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка виявлена у 76,5 % осіб. НАЖХП реєструється у 3 рази частіше ніж дискінезія жовчно-вивідних шляхів (ДЖВШ), у 5,7 рази частіше, ніж хронічний холецистит (ХХ) та у 5 разів – ніж хронічний панкреатит (ХП) ( $p < 0,05$ ) (рис.3.1).

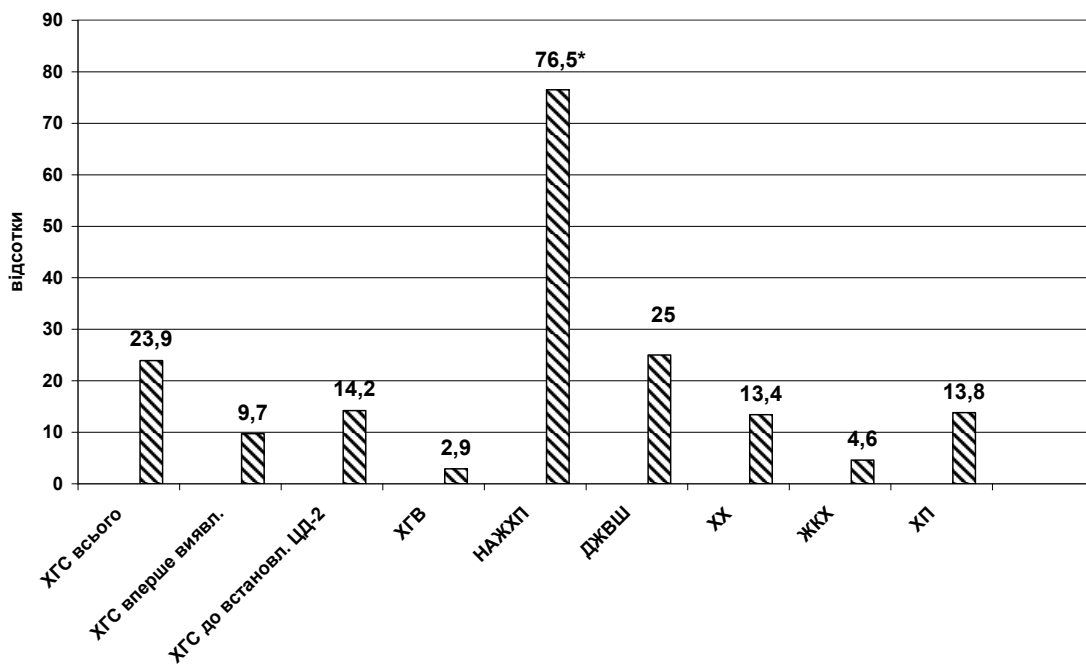


Рисунок 3.1 – Частота гепатобіліарної патології у хворих на ЦД-2

Аналізуючи частоту гастроентерологічної патології в залежності від віку, нам вдалося встановити, що НАЖХП, яка є відображенням різного ступеня жирової інфільтрації печінки (стеатогепатит, стеатоз печінки), спостерігається у всіх вікових групах з високою частотою, окрім 31 – 40 рр., сягаючи найвищого показника (78,1 %) у віці 51-60 років.

У хворих на ЦД-2 віком 41-50 та 51- 60 рр. з високою частотою реєструється ХГС - 38,2 % та 30,6 % відповідно, що у 2,2 і 1,7 раза більше ніж у групі 31- 40 рр., та у 4,3 і 3,5 раза більше ніж у групі 61-70 рр. ( $p<0,05$ ) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Частота гепатобіліарної патології у хворих на ЦД-2 різних вікових груп

Нозологія	Значення	Вік, роки				Всього
		31- 40	41-50	51- 60	61-70	
ХГС (n=177)	абс.	4	52	98	23	177
	%	17,4	38,2*	30,6	8,8	23,9
ХГВ (n=22)	абс.	3	4	8	7	22
	%	13,0*	2,9	2,5	2,7	2,9
НАЖХП (n=564)	абс.	12	104	250	198	564
	%	52,2	76,5**	78,1**	76,1**	76,3**
ДЖВШ (n=185)	абс.	14	95	47	29	185
	%	60,0**	69,8*	14,7	11,1	25,0
ХХ (n=99)	абс.	3	32	48	19	99
	%	13,0	23,5*	15,0	7,3	13,4
ЖКХ (n=34)	абс.	0	3	26	5	34
	%	0	2,2	8,1*	1,9	4,6
ХП (n=102)	абс.	1	16	51	34	102
	%	4,3	11,8	15,9*	13,0	13,8
Всього хворих		23	136	320	260	739

Примітка. Достовірність різниці: \* – між віковими групами в середині нозології; \*\* – між нозологіями (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p<0,05$ ).

Аналізуючи частоту гастроентерологічної патології у хворих на ЦД-2 нам вдалося встановити певні вікові особливості. Варто відмітити, що у хворих на ЦД-2 у віці 41-50 років найчастіше реєструється така гепатобіліарна патологія: НАЖХП з частотою 76,5 %, ДЖВШ - 69,8 %, хронічний холецистит - 23,5 % та ХГС - 21,3 %, що підтверджує їх соціальне значення. У 8,1 % (23) хворих віком 51-60 рр. виявлена ЖКХ, що є достовірно частішим у порівнянні з хворими 41-50 рр. та 61-70 рр. ( $p < 0,05$ ), де цю патологію виявлено у 2,2 % і 1,9 % відповідно.

Оцінка аналізу частоти гепатобіліарної патології в залежності від тривалості ЦД-2 показала, що НАЖХП є провідною гепатобіліарною патологією не залежно від тривалості ЦД-2 і при його давності до 5 років реєструється у 76,5 % (186 із 243) хворих, а до 20 років - у 75,7 % ( $p > 0,05$ ). Встановлено супутні гастроентерологічні захворювання, характерні для перших років формування ЦД-2, а є ті патології, які виникають пізніше. Так, до ранніх супутніх патологій при тривалості ЦД-2 до 5 років слід віднести ХГС, який зареєстровано у 52,2 % (127 із 243) хворих та ХП - у 15,2 % (37 із 243), що не заперечує ролі даних патологій у формуванні ЦД-2. Варто підкреслити, що із збільшенням тривалості ЦД-2 до 10 років частка хворих на ХП зростає у 1,5 раза. Встановлено, що до більш пізніх супутніх патологій слід віднести ДЖВШ та ЖКХ, частота яких зростає при давності ЦД-2 більше 16 років у 2,5 і 6,7 раза ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з цим показником при тривалості ЦД-2 до 5 років.

Варто звернути увагу на виникнення ЖКХ, яка найчастіше реєструється у хворих з тривалістю ЦД-2 більше 10 років та віком старше 50 років і складає – 7,9 % проти 1,8 % до 5 років ( $p < 0,05$ ) (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Структура гепатобілярної патології у хворих з різною тривалістю ЦД-2

Нозологія	Тривалість ЦД-2, роки				
	до 5	6-10	11-15	16-20	> 20
	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%	абс. /%
ХГС (n=177)	127 / 52,2*	12 / 4,8	19 / 12,5/	8 / 12,1	11 / 22,0
ХГВ (n=22)	8 / 3,3	6 / 2,6	6 / 3,9	0 / 0	2 / 4,0
НАЖХП (n=564)	186 / 76,5**	174 / 76,3**	116 / 76,3**	50 / 75,7**	38 / 76,0**
ДЖВШ (n=185)	121 / 8,6	35 / 15,3	14 / 9,2	14 / 21,2*	1 / 2,0
ХХ (n=99)	60 / 2,5	22 / 5,3	13 / 1,9	2 / 3,1	2 / 4,0
ЖКХ (n=34)	5 / 1,8	7 / 3,07	12 / 7,9*	8 / 12,1*	2 / 4,0
ХП (n=102)	37 / 15,2	41 / 22,3*	12 / 7,9	7 / 10,6	5 / 10,0
Всього (n=739)	243 / 32,8	228 / 30,8	152 / 20,6	66 / 8,9	50 / 6,8

Примітка. Достовірність різниці: \* – в середині нозології; \*\* – між нозологіями (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи ступені тяжкості та компенсацію вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2 із різною гепатобілярною патологією необхідно відмітити, що у 49,7 % (88 із 177) пацієнтів із ХГС реєструвалась тяжка форма ЦД-2 та у 22,6 % (40 із 177) хворих - декомпенсований рівень глікемії. У 56,7 % (320 із 564) хворих з НАЖХП зареєстровано тяжку форму ЦД-2 та 87,2 % (492 із 564) мали субкомпенсований перебіг захворювання (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Ступінь тяжкості та стан компенсації ЦД-2 у хворих із супутньою гепатобіліарною патологією

Показник		Ступінь тяжкості ЦД-2			Стан компенсації		
		Легкий (n=163)	Серед- ній (n=251)	Тяжкий (n=325)	Компен- сований (n=66)	Субком- пенсова- ний (n=539)	Деком- пенсо- ваний (n=134)
ХГС (n=177)	абс.	20	69	88	7	130	40
	%	11,3	39,0	49,7*	4,0	73,4*	22,6
ХГВ (n=22)	абс.	5	12	5	2	12	8
	%	22,7	54,5*	22,7	9,1	54,5*	36,4**
НАЖХП (n=564)	абс.	52	192	320	38	492	34
	%	9,2	34,1	56,7*	6,7	87,2*	6,1
ДЖВШ (n=185)	абс.	43	78	64	5	165	15
	%	23,2	42,1*	34,6	2,7	89,2*	8,1
ХХ (n=99)	абс.	25	34	40	6	90	3
	%	25,3**	34,3	40,4*	6,1	90,9**	3,0
ЖКХ (n=34)	абс.	4	21	9	2	25	7
	%	11,7	61,8**	26,5	5,9	73,5*	20,6
ХП (n=102)	абс.	9	13	80	12	75	15
	%	8,8	12,8	78,4**	11,8**	83,3*	14,7

Примітка. Достовірність різниці: \* – при нозології у залежності від виразності порушень; \*\* – між нозологіями (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи поширеність гепатобіліарної патології у хворих із різним клінічним перебігом ЦД-2 встановлено, що найчастіше гастроентерологічні патології мали хворі із субкомпенсованим перебігом та тяжкою формою



діабету серед яких переважали ХХ, ДЖВШ, НАЖХП та ХГС ( 90,9 %, 89,2 %, 87,3 %, 86,1 % ).

Клінічні прояви НАЖХП у хворих на ЦД-2 були не значними і не специфічними. У 37,5 % хворих із ЦД-2 та НАЖХП рівень трансаміназ залишався в межах норми.

Для визначення значущих чинників ризику, розраховувався показник ВР - відносний ризик події (відношення частоти досліджуваного випадку серед осіб, що були під впливом та у яких він був відсутній, відношення шансів), з оцінкою ВІ – вірогідного інтервалу, у межах 95 %, і з визначенням вірогідності (табл.3.4).

Таблиця 3.4 – Фактори ризику гепатобіліарної патології при ЦД-2

Фактор ризику	ЦД-2	
	ВР (95 % ВІ)	p
Жіноча стать	<b>1,57 (1,02- 2,46)</b>	<b>0,027</b>
Вік понад 55 років	<b>1,63 (1,05- 2,60)</b>	<b>0,020</b>
ІМТ більш 30 кг/м <sup>2</sup>	<b>1,79 (1,21-2,24)</b>	<b>0,016</b>
Декомпенсація ЦД за рівнем НbA1c	0,76 (0,54- 1,11)	0,178
тривалість ЦД > 10 років	<b>1,88 (1,41-2,39)</b>	<b>0,028</b>
Перебіг ЦД тяжкий	<b>1,97(1,54-2,55)</b>	<b>0,010</b>
Наявність ускладнень ЦД (полінейропатія, нефропатія, ангіопатії	<b>1,81(1,47-2,48)</b>	<b>0,027</b>

Примітка: жирним шрифтом виділено достовірний ризик.

Виходячи з правил медичної статистики, наявність перерахованих вище факторів не означає обов'язкове формування гепатобіліарної патології у даних пацієнтів, але підвищує вірогідність її виникнення.

Так, для ЦД-2 факторами, що збільшують відносний ризик гепатобілярної патології, в свою чергу, були: жіноча стать, вік більше 55 років, ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>, тривалість ЦД-2 більше 10 років, тяжкий перебіг та наявність ускладнень ЦД-2.

Перспективи проведеного дослідження дозволяють визначати групи ризику серед пацієнтів з ЦД-2 з точки зору виникнення гепатобілярної патології.

*Частота виявлення маркерів вірусних гепатитів вперше у хворих на цукровий діабет 2 типу*

З огляду на значне поширення патології гепатобілярної системи у хворих на ЦД-2 та часті парентеральні втручання, які є неминучими при виникненні пізніх діабетичних ускладнень нами обстежено 739 хворих на маркери вірусних гепатитів: HBsAg і антиHCV в сироватці крові. В результаті проведених досліджень у 12,7 % хворих на ЦД-2 маркери інфікування були встановлені вперше (рис.3.2).

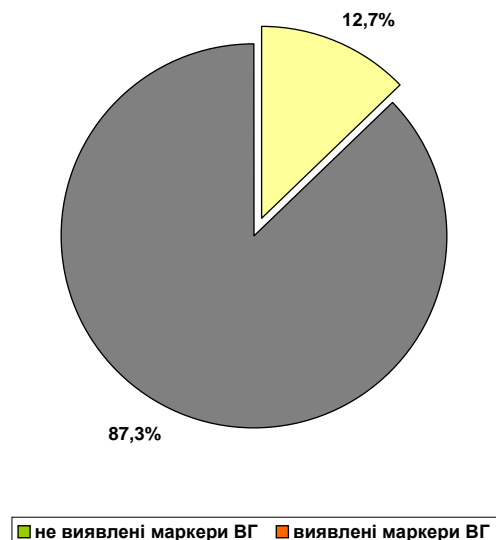


Рисунок 3.2 – Частота виявлення маркерів ВГ у хворих на ЦД-2

Контрольним показником частоти виявлення HBsAg та антиHCV була кількість позитивних знахідок серед здорового населення регіону (донорів) за

даними Закарпатської обласної станції переливання крові за останні три роки (2013-2015 рр.) (табл.3.5).

Таблиця 3.5 – Результати обстеження на маркери ВГВ та ВГС донорів крові Закарпатської області

Роки	Всього обстежено	HBsAg		АнтиHCV		Всього інфіковано	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
2013	18780	409	2,2	424	2,3	833	4,4
2014	17455	360	2,1	395	2,3	755	4,3
2015	17272	324	2,5	165	0,96	489	2,8
Всього	53507	1093	2,0	984	1,8	2077	<b>3,9</b>

Примітка.\* - за даними Закарпатської обласної станції переливання крові

У результаті проведених досліджень у 94 (12,7 %) хворих на ЦД-2 маркери інфікування вірусних гепатитів були виявлені вперше, а саме: HBsAg - у 22 хворих (2,9 %), антиHCV – у 72 (9,7 %); одночасна присутність маркерів гепатитів В і С – не реєструвалась. У 14,2 % (105 із 739) хворих ХГС був первинним на тлі якого був діагностований ЦД-2. Варто відмітити, що загалом у 23,9 % (177 із 739) пацієнтів з ЦД-2 зареєстровано ХГС, що в 13,4 раза більше за середній показник донорів крові Закарпатської області (1,8 %).

Аналізуючи отримані результати встановлено, що у хворих на ЦД-2 вперше виявлені антитіла до ВГС реєструвалися у 5,5 раза частіше, а HBsAg - майже з однаковою частотою, що і у донорів крові (9,7 % проти 1,8 %;  $p < 0,05$  та 2,9 % проти 2,0 %  $p > 0,05$ ). У хворих на ЦД-2 достовірно частіше вперше реєструється інфікування ВГС, ніж ВГВ (9,7 % проти 2,9 %;  $p < 0,05$ ).

Варто зауважити, що хворі на ЦД-2 з вперше виявленими анти-HCV до моменту обстеження не знали про своє інфікування ВГС.

Аналізуючи реплікативну активність встановлено, що РНК ВГС виявлено у 65 осіб із вперше виявленими антитілами, що склало 90,3 % (рис.3.3).

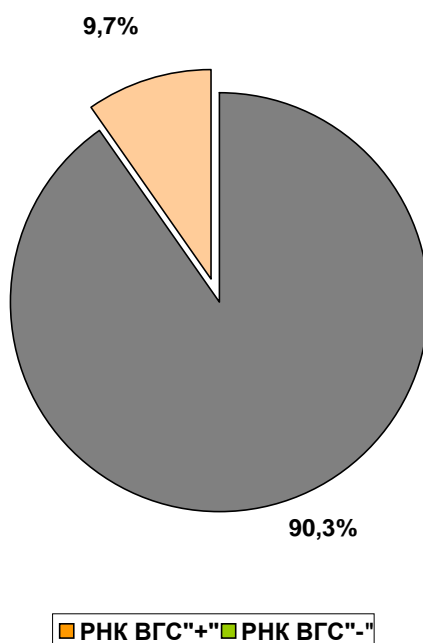


Рисунок 3.3 – Виявлення РНК ВГС у хворих із вперше виявленими антитілами до ВГС

У хворих на ЦД-2 із вперше виявленими антитілами до ВГС 1 генотип реєструвався у 3,2 раза частіше за генотип «не» 1 ( $p < 0,05$ ) (табл.3.6).

Таблиця 3.6 – Розподіл хворих на ХГС за генотипами HCV

Генотип HCV	Хворі із вперше виявленими антитілами до ВГС (абс. /%)
1	55 / 76,4
2	2 / 2,8
3	15 / 20,8

Характеризуючи вікові категорії хворих з вперше виявленим інфікуванням ВГС необхідно відмітити, що найбільший відсоток припадав на вікову групу 41-50 років (21,3 %). Друга, по частоті виявлення анти-НСV, є вікова група 31- 40 років (10,0 %). У інших вікових групах частота реєстрації антиВГС була значно меншою (5,6 % – 8,8 %;  $p<0,05$ ) (табл.3.7).

Таблиця 3.7 – Частота вперше виявлених антитіл до ВГС у хворих на ЦД-2 у залежності від віку

Вік, роки	Кількість хворих	Неінфіковані	Анти-НСV	
			абс.	%
21-30	3	2	0	0
31-40	20	16	2	10,0
41-50	136	103	29	21,3*
51-60	320	294	18	5,6
61-70	260	230	23	8,8
Всього	739	645	72	9,7
Донори	53507	52523	984	1,8

Примітка. \*  $p<0,05$  достовірність різниці у порівнянні з донорами

Часте виявлення антиВГС у хворих на ЦД-2 у віці 41-50 рр. (працездатний вік) має не тільки медичне, але і соціальне значення.

Варто звернути увагу на частоту виявлення антиВГС у хворих на ЦД-2 у залежності від тривалості захворювання. Виявлено зростання частки інфікованих хворих із збільшенням тривалості ЦД-2: від 9,1 % при тривалості захворювання до 5 років - до 22,0 % при тривалості ЦД-2 більше 20 років ( $p<0,05$ ) (табл.3.8) .

Таблиця 3.8 – Частота виявлення анти-НСV в залежності від тривалості ЦД-2

Тривалість ЦД, роки	Кількість хворих, (n)	Анти-НСV	
		абс.	%
0-5	243	22	9,1*
6-10	228	12	5,3
11-15	152	19	12,5*
16-20	66	8	12,1*
21 і >	50	11	22,0*
всього	739	72	9,7
донори	53507	984	1,8

Достовірність різниці:\* – у порівнянні з донорами (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Зростання частоти інфікування із збільшенням тривалості ЦД-2 може бути зумовлено великою кількістю парентеральних втручань у хворих на ЦД-2, які є можливими при виникненні пізніх діабетичних ускладнень та пов'язані із частим перебуванням цих хворих у стаціонарах

Також відмічено, що майже половина, а саме 49,7 % хворих на ЦД-2 інфікованих ВГС мали тяжку форму ЦД-2, на противагу хворим з ЦД-2 без інфікування ВГС, де тяжкі форми мали 32,4 % хворих.

### Висновки

1 У результаті проведеного дослідження встановлено, що 95,1 % хворих на ЦД-2 мають захворювання гепатобіліарної системи, серед яких домінуючою (76,3 %) є НАЖХП. У 23,9 % (177 із 739) пацієнтів з ЦД-2 зареєстровано ХГС, причому у 9,7 % (72 із 739) осіб антитіла до ВГС виявлено вперше, а у 14,2 % (105 із 739) ХГС передував розвитку ЦД-2. Нечасте підвищення рівня печінкових ферментів (62,5 %), що зустрічається у

хворих на ЦД-2, може характеризувати, як правило, жировий гепатоз, проте вимагає виключення HCV-інфекції.

2 При вивченні поширеності гепатобіліарної патології у хворих із різним клінічним перебігом ЦД-2 встановлено, що найчастіше супутні гастроентерологічні патології мають хворі із субкомпенсованим перебігом та важкою формою діабету, серед яких домінували НАЖХП, ХГС та ХХ (87,3 %, 73,4 % , 90,9 % ).

3 Встановлено фактори, які збільшують відносний ризик гепатобіліарної патології у хворих на ЦД-2: жіноча стать, вік більше 55 років, ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup>, тривалість ЦД-2 більше 10 років, тяжкий перебіг та наявність ускладнень ЦД-2.

4 Встановлено, що у хворих на ЦД-2 інфікування ВГС вперше, виявлено у 3,3 раза частіше, а ніж ВГВ (9,7 % проти 2,9 %;  $p < 0,05$ ).

5 Частка інфікованих хворих зростає прямо пропорційно із збільшенням тривалості ЦД-2 і становить при тривалості захворювання до 5 років - 9,1 %, а при 21 році більше 22 % хворих на ЦД-2 мають антитіла до ВГС.

#### **Матеріали даного розділу висвітлені у наступних працях:**

1. Дербак М. А. Про поширеність вірусу гепатиту С у хворих на цукровий діабет / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2012. – №44. – С.20-25.
2. Дербак М. А. Стан гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет у поєднанні з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2012. – Випуск №35.– С.87-93.
3. Розповсюдженість гастроентерологічної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Й. І. Пічкарь, О. М. Крафчик, Л. Т. Сіксай, О. Ю. Кочмарь // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2013.-№2(47). – С.131-135.

4. Дербак М. А. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита в Закарпатской области Украины / М. А. Дербак, Э. Й. Архий // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №29. Материалы Двенадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 19-21 марта 2007 г., Москва. – 2007.– № 1, том XVII. – С.-25.
5. Частота распространенности гастроэнтерологической патологии среди больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Я. С. Дербак, Пичкарь Й. И., О. М. Крафчик // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 14-ого Славяно-Балтийского наукового форума с международным участием „Санкт-Петербург - Гастро-2012” (Санкт-Петербург, май 2012 г.). – 2012. – №2-3.– С.9-10.
6. Маркеры вирусных гепатитов В и С у больных с сахарным диабетом / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, О. М. Крафчик, С. М. Шницер, О. Т. Олексик, С. Ф. Басараб, М. М. Качур, И. И. Свердлюк, Н. В. Гаврош // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №39. Материалы Семнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня» (19-21 марта 2012г., Москва). – 2012. – № 2, том XXII. – С.18.
7. Заболевания гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим гепатитом С / Я. С. Дербак, М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Й. И. Пичкарь // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Славяно-Балтийского научного форума с международным участием (Санкт-Петербург, ноябрь 2012 г.).– 2012. – №4. – С.12.
8. Дербак М. А. Гастроентерологічна патологія у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення», Київ 28-29 червня 2013р.- Київ: ГО «Київський медичний науковий центр». – С.17-20.



9. Маркери парентеральних гепатитів у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак, Н. Й. Потокі, Л. Т. Сіксай, Й. І. Пічкарь, О. М. Крафчик, О. Ю. Кочмарь // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 24-25 жовтня 2013 року, м.) під ред проф. Козько В. М. – Харків. – 2013.– С.44-46.

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

#### 4.1 Клініко-біохімічні показники у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Для вивчення перебігу ХГС у хворих на ЦД-2 до обстеження залучено 602 осіб, з яких - 177 - ХГС поєднаний із ЦД-2 (1 група), 275 – ЦД-2 (2 група) та 150 - ХГС без ЦД-2 (3 група). При вивченні клінічної картини ХГС у хворих в залежності від наявності ЦД-2 виявлені певні особливості.

У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 клінічні ознаки захворювання реєструвалися частіше у порівнянні із хворими на ХГС без ЦД-2 та хворими тільки з ЦД-2 ( $p < 0,05$ ). Встановлена істотна різниця за частотою виявлення болю та тяжкості у правому підребер'ї: у 65,0 % (115) хворих 1 групи проти 20,4 % (56) хворих 2 групи і 20,0 % (30) – 3 групи відповідно ( $p < 0,05$ ), астеновегетативного синдрому у 96,0 % (170) проти 56,4 % (155) і 68,7 % (103) ( $p < 0,05$ ), артралгій - 41,8 % (74) проти 8,4 % (23) і 10,6 % (16) відповідно ( $p < 0,05$ ). На загальну слабкість, зниження працездатності скаржились 96,0 % (170) хворих 1 групи проти 64,0 % (176) та 73,3 % (110) хворих 2 і 3 груп відповідно ( $p < 0,05$ ). Періодичний свербіж шкіри відмічали 57,6 % (102) хворих 1 групи на противагу 4,4 % (12) і 12 % (18) хворих 2 і 3 груп ( $p < 0,05$ ). Не мали жодних скарг 18 (12,0 %) хворих 3 групи проти 20 (7,3 %) хворих 2 групи та 7 (4,0 %) хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ). Особливістю поєднаного перебігу ХГС та ЦД-2 є їх взаємообтяжувальний вплив, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому (93,2 % проти 61,3 %;  $p < 0,05$ ), астеновегетативного (96,0 % проти 68,7 %;  $p < 0,05$ ), періодичного свербіжу шкіри (57,6 % проти 12 %;  $p < 0,05$ ) та болю і важкості

в правому підребер'ї (65,0 % проти 20,0 %;  $p < 0,05$ ), на противагу хворим на ХГС без ЦД-2 (рис.4.1).

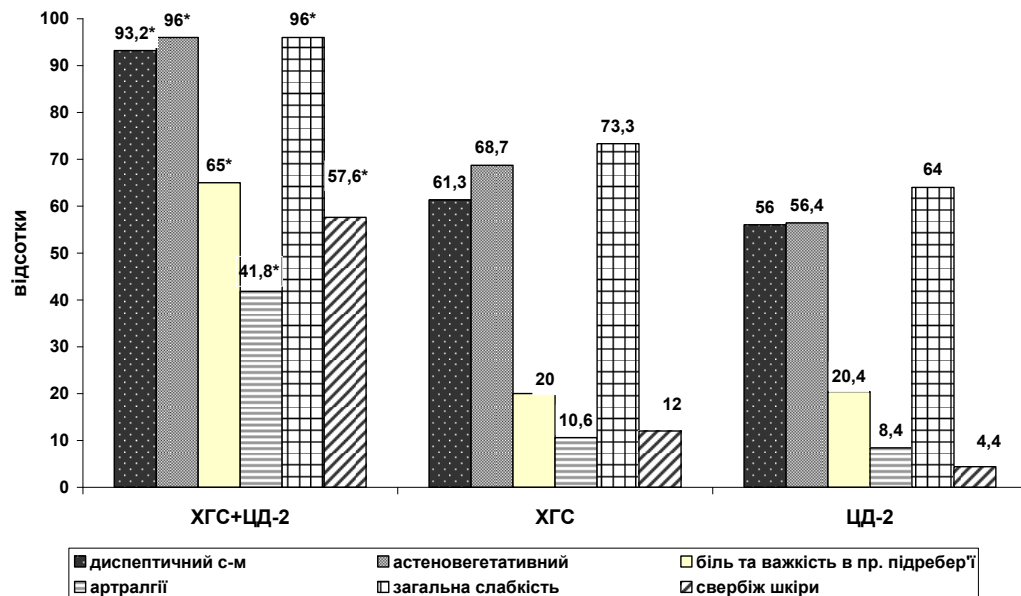


Рисунок 4.1 – Клінічні синдроми у хворих різних груп. Достовірність різниці:\* – з іншими групами (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Особливістю перебігу ХГС у хворих 1 групи є переважання ознак внутрішньопечінкового холестазу. Комбінація гіпербілірубінемії з підвищенням інших показників холестазу (лужна фосфатаза та ГГТП) та цитолізу (АлАТ) встановлена у 58 % хворих 1 групи, на противагу 19,5 % хворих 3 групи ( $p < 0,05$ ). Цитолітичний синдром є більш виразним у хворих 1 групи: ступінь активності патологічного процесу за рівнем АлАТ відповідає помірній у 50,9 % хворих у порівнянні 3 групою, де таких хворих 14,0 % ( $p < 0,05$ ) та в більшості випадків (97 %) поєднується із підвищенням рівнів маркерів холестазу (лужна фосфатаза, білірубін та ГГТП).

Проведений аналіз клінічних симптомів ХГС у залежності від трофологічного статусу показав, що біль та важкість у правому підребер'ї у 1,9 раза частіше реєструвалась у хворих 1б групи ( $p < 0,05$ ), ніж у 1а групи, та

у 5,7 і 1,7 раза частіше, ніж у 3а і 3б групах. У хворих 1б групи у 1,5 раза частіше зареєстровано свербіж шкіри, а ніж у 1а групи та у 2,2 раза частіше, ніж у 3б ( $p<0,05$ ) відповідно. У 1б групі скарг не мали 2 (1,5 %) хворих, що є достовірно менше у порівнянні з хворими 1а, 3а і 3б груп ( $p<0,05$ ) (табл.4.1).

Таблиця 4.1 – Порівняльна характеристика клінічних ознак ХГС у залежності від трофологічного статусу хворих

Ознака	Група, (абс. / %)			
	1а: ЦД-2+ ХГС+ НМТ (n=47)	1б: ЦД-2+ ХГС+ ПМТ (n=130)	3-а: ХГС+ НМТ (n=115)	3-б: ХГС+ ПМТ (n=35)
Диспептичний синдром	42 / 89,4 *** **	123 / 94,6 *** **	72 / 62,6*	20 / 57,1*
Біль, важкість у правому підребер'ї	18 / 38,3 **	97 / 74,6%* ** ***	15 / 13,0* ***	15 / 42,9* **
Слабкість, швидка втомлюваність	42 / 89,4	128 / 98,5*	80 / 69,6	30 / 85,7
Епізоди жовтяниці	20 / 42,5 *** **	82 / 63,1* *** **	2 / 1,7 ***	10 / 28,6 **
Свербіж шкіри	25 / 53,2 *** **	77 / 59,2 *** **	10 / 8,7* ***	8 / 22,8* **

Примітка. Достовірність різниці: \* – із 1а групою; \*\* – із 3а групою; \*\*\* – із 3б групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p<0,05$ ).

При оцінці клінічного перебігу захворювання серед хворих на ХГС із супутнім ЦД-2 встановлено, що у 1б групі частота клінічних ознак була достовірно вищою ( $p<0,05$ ) у порівнянні, як із хворими 1а групи, так із

хворими 3а і 3б груп. Хоча частота та виразність диспептичного синдрому була достовірно вищою ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1 групи, у порівнянні із 3 групою та в середині груп вони не різнилися (підгрупи 1а і 1б та 3а і 3б достовірно не відрізнялись між собою ( $p = 1,000$ ), а отже не залежали від маси тіла.

Водночас, у хворих 1б групи, у порівнянні із пацієнтами 1а та 3а і 3б груп, рідше скарги були відсутні ( $p < 0,05$ ). Не мали жодних скарг 18 (12,0 %) хворих 3 групи проти 20 (7,2 %) хворих 2 групи та 9 (5,1 %) хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ).

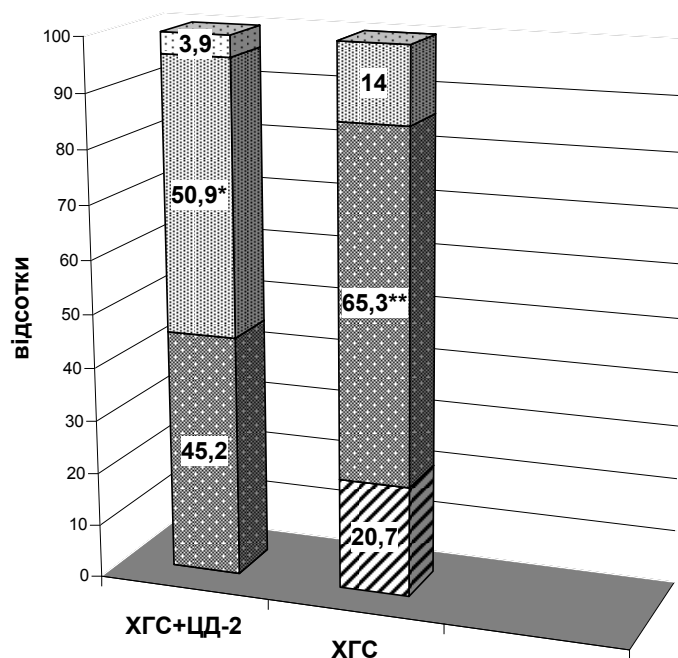
Аналізуючи біохімічні показники встановлено, у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) є рівні загального білірубіну, ЛФ та ГГТП, у порівнянні з хворими без ЦД-2, що вказує на переважання у них синдрому холестазу. У свою чергу, за деякими біохімічними показниками між групами спостерігалися достовірні відмінності. Так, у 1-ій групі були вірогідно вище ( $p < 0,05$ ) рівень білірубіну, ЛФ та ГГТП, а ніж у 3 групі. Варто відзначити, що в 3-ій групі перераховані показники були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) за показники у контрольній групі (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Зміни біохімічних показників у різних групах хворих

Показник	Група		
	1 (n=177)	3 (n=150)	Контрольна (n=30)
Білірубін, мкмоль/л	33,3±2,3**	25,2±3,9**	15,3±1,4
АлАТ, МОд /л	159,8±61,7**	155,5±58,7**	22,1±3,7
АсАТ, МОд /л	88,5±8,8**	84,2±10,1**	14,2±2,1
ЛФ, Од /л	142,2±24,7**	91,2±15,3**	52,3±5,7
ГГТП, Од /л	85,8±16,1**	54,1±12,0**	24,4±3,0

Примітка. Достовірність різниці: \* - у порівнянні із хворими 3 групи; \*\* – у порівнянні із контрольною групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05-0,001$ ).

Підвищення рівнів АлАТ до 3-х норм спостерігалось у 80 (45,2 %) пацієнтів 1 групи, проти 98 (65,3 %) 3 групи; від 3-х до 10 норм – у 90 (50,9 %) хворих 1 групи, у 21 (14,0 %) хворих 3 групи; підвищення рівня АлАТ в сироватці крові вище 10 норм визначалось у 7 (3,9 %) хворих 1 групи, та у жодного пацієнта 3 групи ( $p < 0,05$ ). Аналіз ступенів активності цитолітичного синдрому показав, що у хворих 1 групи у 3,6 раза частіше спостерігалось підвищення рівнів АлАТ від 3-х до 10 норм, ніж у 3 групі ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.2).



АЛТ норма
  АЛТ підвищена до 3-х норм
  АЛТ підвищена від 3 до 10 норм
  АЛТ вище 10 норм

Рисунок 4.2 – Порівняння ступенів активності АлАТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 та без ЦД-2. Достовірність різниці: \* – з групою хворих на ХГС; \*\* – з групою хворих на ХГС+ЦД-2 (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Нами відмічено, що у 1 групі не було жодного хворого з нормальним рівнем АлАТ, на відміну від хворих 3 групи, де таких осіб було 31 (20,7 %), ( $p < 0,05$ ).

При оцінці рівнів АлАТ у залежності від ІМТ у 4,6 % хворих 1б групи встановлена висока активність патологічного процесу, що є у 2,2 раза частішим, а ніж у хворих 1а групи ( $p < 0,05$ ), та не виявлена у жодного хворого 3а і 3б груп. У 62,3 % (81) хворих 1б групи реєструвалась помірна активність, що є у 3,3 раза частішим, а ніж у 1а групі, у 7,2 раза та 2 рази частіше, а ніж у групах 3а і 3б відповідно ( $p < 0,05$ ). Варто звернути увагу на той факт, що у хворих на ХГС з ПМТ не було жодної особи з нормальним рівнем АлАТ (рис. 4.3).

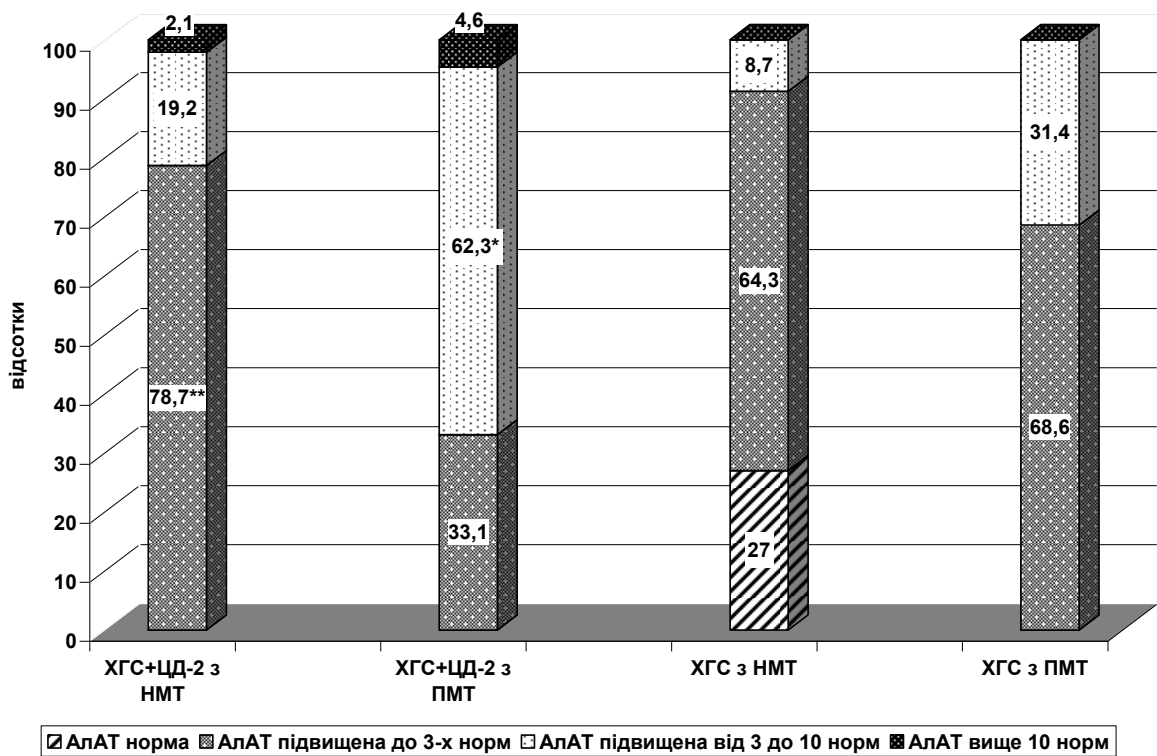


Рисунок 4.3 – Ступінь активності АлАТ у хворих на ХГС+ЦД-2 залежно від трофологічного статусу. Достовірність різниці: \* – з іншими групами, \*\* – з групою хворих на ХГС+ЦД-2 з ПМТ (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Таким чином найвища ( $p < 0,05$ ) виразність цитолітичного синдрому реєструвалась серед пацієнтів 1б групи, що свідчить про більш виражений процес цитолізу гепатоцитів внаслідок поєданого ураження печінки: вплив вірусу ГС в поєднанні із розвитком істинної НАЖХП.

Проведений порівняльний аналіз інших біохімічних показників зазначив достовірно вищий рівень середніх значень тимолової проби у хворих 1 групи, а ніж у хворих 3 групи ( $5,9 \pm 0,54$  од. проти  $3,4 \pm 0,32$  од.;  $p = 0,004$ ). Встановлено вищі рівні тимолової проби у хворих 1б групи у порівнянні, як з хворими 1а так і 3а і 3б груп ( $p < 0,05$ ) (медіана у групах складала:  $5,2 \pm 0,25$  од. проти  $4,55 \pm 0,34$  од. та  $3,14 \pm 0,21$  од. проти  $3,61 \pm 0,23$  од. відповідно).

Відмінності між групою 3а та групою 3б за цим параметром були статистично неістотними ( $p = 0,19$ ). Отже, найвищий рівень показника мезенхімально-запальної реакції встановлено серед хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 на фоні ПМТ.

Встановлено, що рівні ЗХ у пацієнтів усіх груп були вищими ( $p < 0,05$ ) за контроль.

Необхідно відмітити, що рівень ЗХ був найвищий у хворих 2б групи ( $6,34 \pm 0,19$  ммоль/л проти контролю), та його різниця із показником хворих груп 2а, 1а, 1б та 3а і 3б була не істотною ( $p = 0,953$ ). Встановлено високий рівень ЗХ у хворих 3а та 3б груп ( $5,65 \pm 0,41$  ммоль/л та  $5,87 \pm 0,45$  проти контролю;  $p < 0,05$ ). При цьому рівні ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ у них, статистично не відрізнялися від групи контролю ( $p = 0,17$ ).

У хворих 1а і 1б груп рівні ЗХ є нижчими, а ніж у хворих 2а і 2б груп, але статистичної різниці не встановлено ( $5,63 \pm 0,45$  ммоль/л та  $5,92 \pm 0,13$  ммоль/л проти  $6,25 \pm 0,41$  ммоль/л та  $6,34 \pm 0,19$  ммоль/л;  $p > 0,05$ ).

У хворих 1а і 1б групи середні значення ЛПНЩ були достовірно вищими у порівнянні з групою контролю ( $2,62 \pm 0,06$  ммоль/л і  $2,76 \pm 0,09$  ммоль/л проти  $1,32 \pm 0,03$  ммоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ) та достовірно нижчими у порівнянні з цим же параметром у хворих 2а і 2б груп ( $2,62 \pm 0,06$



ммоль/л і  $2,76 \pm 0,09$  ммоль/л проти  $3,75 \pm 0,05$  ммоль/л і  $3,81 \pm 0,06$  ммоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ).

Результати аналізу порушень ліпідотранспортної системи, залежно від наявності чи відсутності ХГС засвідчили про значне зростання концентрації головного компоненту білка ЛПНЩ та хіломікронів - АпоВ у 1 і 2 групах хворих, із максимальним його наростанням у хворих 2а і 2б груп. Зокрема, рівень АпоВ у хворих 2-а групи був на 15,7 % вищим, ніж у пацієнтів 1-а групи ( $2,04 \pm 0,03$  г/л проти  $1,72 \pm 0,06$  г/л, відповідно), а у хворих 2-б групи - на 22,0 % - ніж у пацієнтів 1-б групи (відповідно  $2,36 \pm 0,05$  г/л проти  $1,84 \pm 0,04$  г/л) статистичної різниці між ними не встановлено ( $p > 0,05$ ).

У 72 % хворих відмічено підвищення ЗХ і ЛПНЩ, і у 51 % - гіпертригліцеридемія. Встановлено, що абсолютний рівень ЗХ, ЛПНЩ, ТГ достовірно вищий ( $p < 0,05$ ) у хворих на ЦД-2, а ніж у інших групах.

У хворих на ХГС без ЦД-2 концентрація Апо-В статистично не відрізнялася від показників групи контролю. Підвищення рівнів АпоВ у два рази частіше спостерігалось серед пацієнтів з ЦД-2 з ПМТ, а ніж з НМТ (у 45,4 % і 22,3 % осіб відповідно;  $p < 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що достовірної відмінності у рівнях Апо-А і АпоВ у сироватці крові хворих з ЦД-2 поєднаним з ХГС і тільки з ЦД-2 не зазначено.

За результатами статистичного аналізу у 76,4 % хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, встановлено вищі рівні тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) та знижені - ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), у порівнянні із пацієнтами з ХГС без супутнього ЦД-2 ( $p < 0,05$ ), але нижчі за показники у хворих на ЦД-2 без ХГС.

Встановлено, що середні значення сироваткових рівнів ТГ у хворих 1а і 1б групи достовірно не відрізнялись між собою, але були вищими, у порівнянні як із показником 3а так і 3б груп ( $1,99 \pm 0,17$  ммоль/л та  $2,15 \pm 0,24$  ммоль/л проти  $0,97 \pm 0,21$  ммоль/л та  $1,5 \pm 0,24$  ммоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ) та нижчими за показники 2а 2б груп (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3 – Залежність показників ліпідного спектру крові від трофологічного статусу хворих

Показник	Група						
	1-а: ХГС+ ЦД-2+ НМТ (n=47)	1-б: ХГС+ ЦД-2+ ПМТ (n=130)	2-а: ЦД-2+ НМТ (n=80)	2-б: ЦД-2+ ПМТ (n=195)	3-а: ХГС+ НМТ (n=115)	3-б: ХГС+ ПМТ (n=35)	Конт- рольна (n=30)
ЗХ (ммоль/л)	5,63 ± 0,45 <sup>1</sup>	5,92 ± 0,13 <sup>1</sup>	6,25 ± 0,41 <sup>1</sup>	6,34 ± 0,19 <sup>1</sup>	5,65 ± 0,41 <sup>1</sup>	5,87 ± 0,45 <sup>1</sup>	3,82 ± 0,35
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,93 ± 0,04 <sup>1</sup>	0,91 ± 0,03 <sup>1</sup>	0,94 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,92 ± 0,05 <sup>1</sup>	1,23 ± 0,04	1,12 ± 0,03	1,54 ± 0,05
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,62 ± 0,06 <sup>1,2,3,4</sup>	2,76 ± 0,09 <sup>1,2,3,4</sup>	3,75 ± 0,05 <sup>1,4,5</sup>	3,81 ± 0,06 <sup>1,4,5</sup>	1,77 ± 0,04 <sup>2,3</sup>	2,05 ± 0,09 <sup>2,3</sup>	1,32 ± 0,03
ТГ (ммоль/л)	1,99 ± 0,17 <sup>1, 2,3</sup>	2,15 ± 0,23 <sup>1,2,3,4</sup>	2,77 ± 0,28 <sup>1,4</sup>	3,15 ± 0,32 <sup>1,4,5</sup>	0,97 ± 0,21 <sup>2,3</sup>	1,5 ± 0,24 <sup>2,3</sup>	0,99 ± 0,19
Апо-А (г/л)	0,89± 0,04	0,82± 0,06	0,79± 0,02 <sup>1</sup>	0,77± 0,03 <sup>1</sup>	1,49± 0,06	1,37± 0,09	1,45± 0,05
Апо-В (г/л)	1,72± 0,06 <sup>1</sup>	1,84± 0,04 <sup>1</sup>	2,04± 0,03 <sup>1</sup>	2,36± 0,05 <sup>1</sup>	1,05± 0,02	1,08± 0,04	1,04± 0,03

Примітка. Достовірність різниці: <sup>1</sup> – з групою контролю; <sup>2</sup> – з 2а групою; <sup>3</sup> – з 2б групою; <sup>4</sup> – з 3а групою; <sup>5</sup> – з 3б групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, p<0,05).

Відстежено взаємозв'язок між змінами ліпідного складу крові та виразністю порушень вуглеводного обміну, критерієм якого є патологічно підвищений рівень НbA1c, у хворих на ЦД-2. Встановлено, що у хворих із рівнем НbA1c понад 9,0 %, порівняно із пацієнтами з НbA1c у межах 7-8,0 %, рівень ЗХ був вищий на 15,2 %, ЛПНЩ - на 21,4 %, ТГ - на 19,3 % (усі відмінності достовірні, p<0,05).

Загалом, у 76,8 % хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, виявлено зміни показників ліпідного спектру крові, що є предиктором негативної вірусологічної відповіді при проведенні противірусної терапії та потребує призначення додаткових засобів корекції.

#### 4.2 Результати неінвазивної діагностики фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

Нами в роботі використані неінвазивні методи визначення ступеню фіброзу - Фібромакс та непряма фіброеластометрія за допомогою приладу Фіброскан. Варто звернути увагу на той факт, що у хворих з поєднаною патологією ХГС+ЦД-2 у 2 рази частіше виявлено ступінь фіброзу печінки F3-F4, ніж у хворих на ХГС без ЦД-2. Ступінь фіброзу F3- F4 мали 65,5 % (116) осіб 1 групи, проти 32,7 % (49) хворих 3 групи ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4).

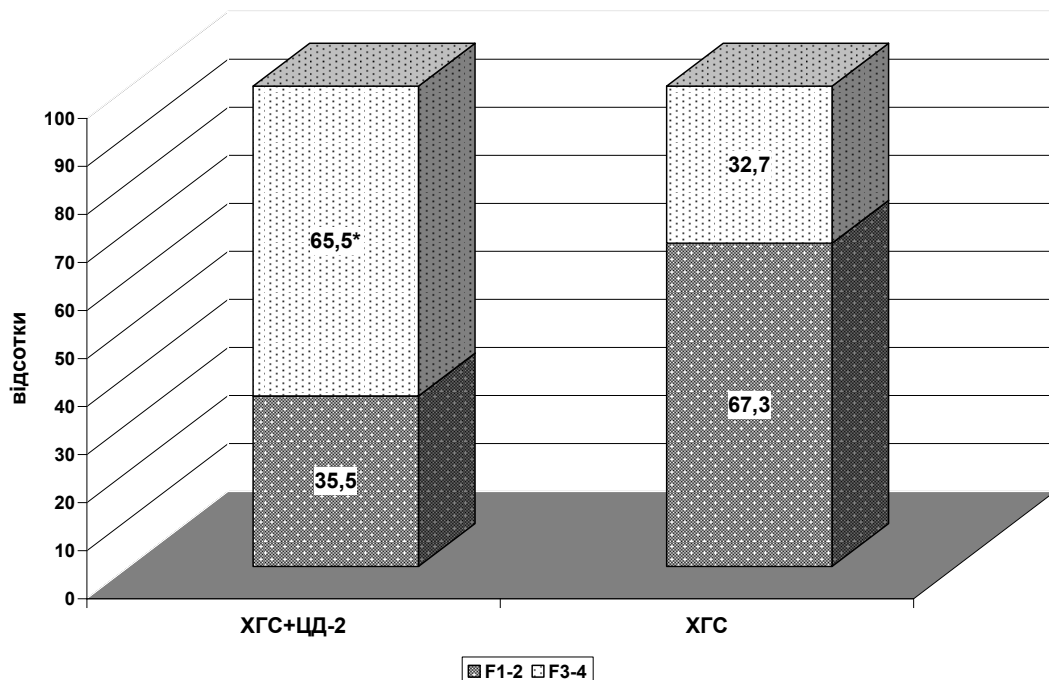


Рисунок 4.4 – Порівняння ступенів фіброзу печінки у хворих на ХГС з ЦД-2 та без ЦД-2. Достовірність різниці:\* – з групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Нами не встановлено залежності ступеню фіброзу від вірусного навантаження. Необхідно зазначити, що виразність ступеня фіброзу печінки залежала від генотипу ВГС.

У хворих з поєднаною патологією, ХГС+ЦД-2, при 1 генотипі у 1,5 раза частіше виявлено ступінь фіброзу печінки F3- F4, ніж у хворих на ХГС без ЦД-2 (70,9 % проти 45,7 %;  $p<0,05$ ) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Виразність фіброзу печінки у обстежених хворих

Ступінь фіброзу печінки	Група, (абс. / %)			
	ХГС+ ЦД-2		ХГС без ЦД-2	
	1 генотип (n=127)	не 1 генотип (n=50)	1 генотип (n=92)	не 1 генотип HCV (n=58)
F1-2	37 / 29,1	24 / 48,0	50 / 54,3	51 / 87,9
F3-4	90 / 70,9*	26 / 52,0	42 / 45,7	7 / 12,1

Примітка. Достовірність різниці:\* – у порівнянні із показником 3 групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p<0,05$ ).

Варто зазначити, що у хворих 1 групи із фіброзом печінки F1-2 частіше зареєстровані високі показники активності АЛАТ, порівняно з хворими 3 групи, що складає  $159,8\pm 61,7$  МОд/л проти  $105,5\pm 58,7$  МОд/л відповідно;  $p<0,05$ .

Необхідно зазначити, що виразність ступеня фіброзу печінки залежала від генотипу ВГС. У хворих з 1 генотипом ВГС (як 1 так і 3 груп), частіше, ніж у хворих з не 1 генотипом, зареєстровано ступені фіброзу F3-4, (70,9 % і 45,7 % проти 52,0 % і 12,1 %, відповідно;  $p<0,05$ ). У більшості пацієнтів з ХГС з не «1» генотипом вірусу виявлено фіброз F1-2, що є у 1,8 раза частішим ( $p<0,05$ ), ніж у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 (рис. 4.5).

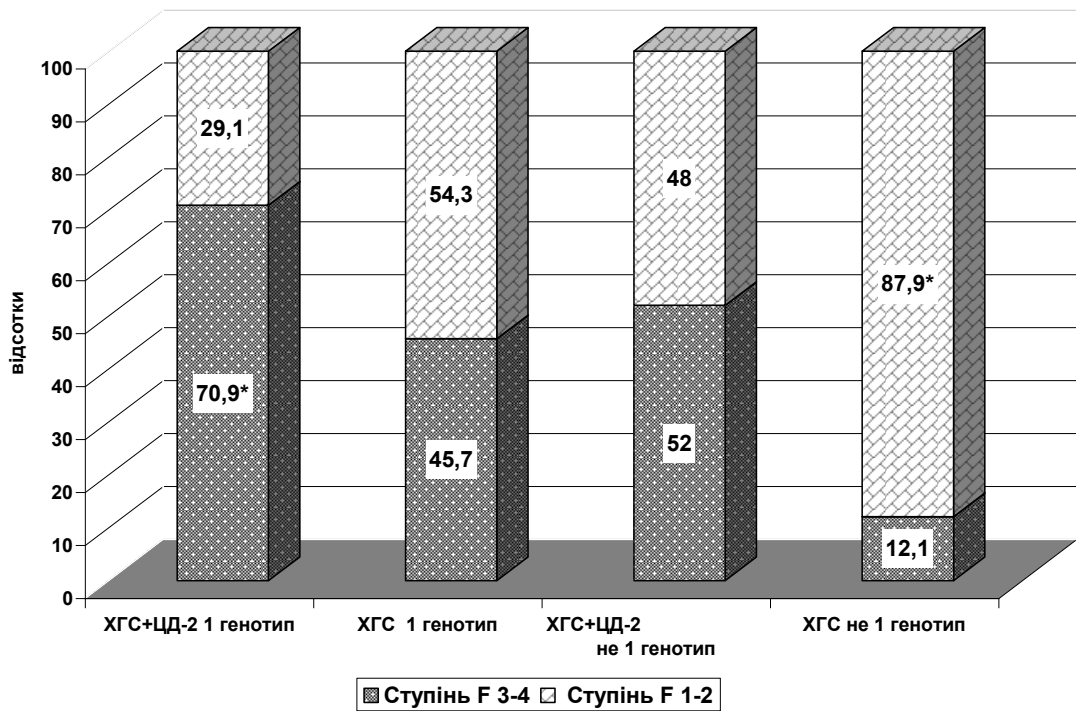


Рисунок 4.5 – Виразність фіброзу печінки залежно від генотипу ВГС. Достовірність різниці:\* - з групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Встановлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 від трофологічного статусу ( $r=0,47$ ;  $p < 0,05$ ). У гіпертрофіків частіше зареєстровано фіброз F 3-4, порівняно із хворими з нормальною масою тіла (54,2 % проти 13,0 % хворих відповідно;  $p < 0,01$ ). Аналізуючи показники проведеної фіброеластометрії у хворих на ХГС поєднаний із ЦД-2 у 14 (7,9 %) хворих фіброзу не виявлено (середній показник еластичності (ПЕ)  $5,3 \pm 0,58$  кПа), у 22 (12,4 %) - 1-у ступінь F-1 (середній ПЕ  $7,3 \pm 0,55$  кПа), у 38 (21,5 %) - 2-у ступінь (середній ПЕ  $9,6 \pm 0,62$  кПа), у 82 (46,3 %) - 3-ю ступінь (середній ПЕ  $15,2 \pm 2,4$  кПа) і в 21 (11,9 %) - 4-у ступінь фіброзу по шкалі METAVIR (середній ПЕ  $23,7 \pm 1,7$  кПа).

При дослідженні даних середнього ПЕ залежно від тривалості захворювання встановлено, що при анамнезі ХГС 8-10 років ПЕ був значно вище ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з таким у хворих з більш коротким анамнезом, що відповідає вищому ступеню фіброзу печінки (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5 – Показник фіброеластометрії у хворих залежно від тривалості ХГС

Анамнез хвороби	Середнє значення (кПа)
До 10 років	7,6±0,82
Більше 10 років	12,3±1,48
Значення р	p<0,05

За даними Фібромакс встановлено, що у хворих 1 групи частіше, ніж у хворих 2 та 3 груп був виразний стеатоз печінки S 2-3 (45,2 % проти 30,2 % та 27,0 % хворих; p<0,05).

Статистичний аналіз продемонстрував, що поєднання ЦД-2 і ХГС збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2 = 4,8$ ; p<0,05) (рис.4.6).

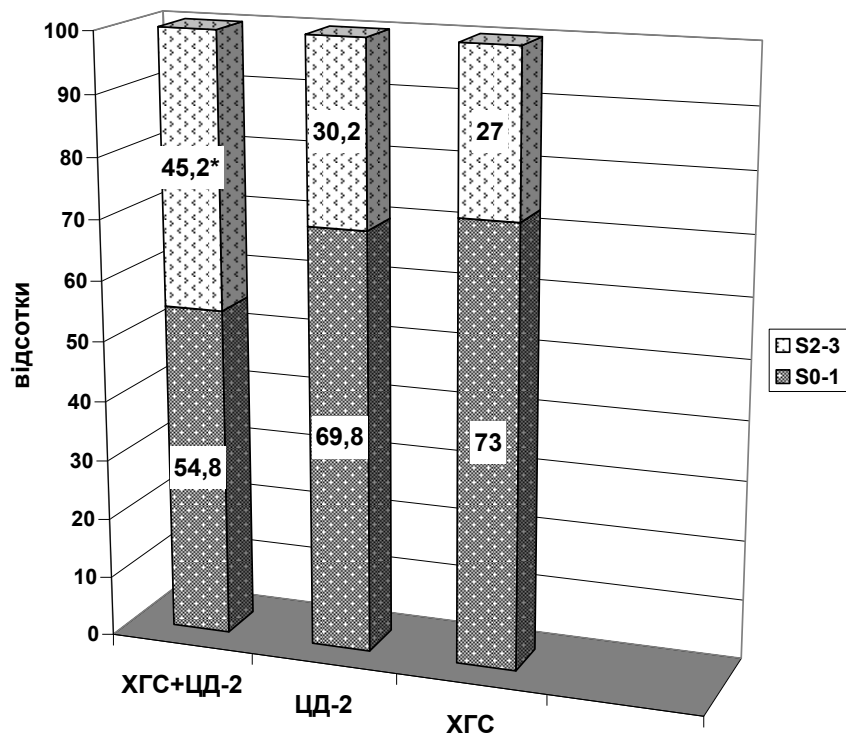


Рисунок 4.6 – Виразність стеатозу печінки залежно від нозології. Достовірність різниці:\* – із групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, p<0,05).

При дослідженні рівнів цитокінів фіброгенезу - трансформуючого фактору росту -  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) та тканинного інгібітора металопротеїнази -1 (TIMP-1) у сироватці крові хворих на ХГС+ЦД-2 встановлено: рівень TGF- $\beta 1$  був підвищений у 141 (79,7 %) хворих, знижений у 15 (8,5 %) і відповідав показникам норми у 21 (11,9 %) хворих. Рівень TIMP-1 у сироватці крові був підвищеним у 130 (73,4 %) хворих, зниженим у 12 (6,8 %) і відповідав показникам групи контролю в 35 (19,8 %) осіб.

Середні показники TIMP-1 та TGF- $\beta 1$  були достовірно підвищені у хворих 1 та 3 груп ( $p < 0,05 - 0,01$ ) у порівнянні із відповідним значенням контрольної групи. Варто відмітити, що найвищими ці показники зареєстровано у 1 групі, що достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялося від відповідних значень хворих у групах 2 і 3 (табл.4.6).

Таблиця 4.6 – Рівні цитокінів фіброгенезу у обстежених хворих

Група	Показник	
	TGF- $\beta 1$ , пг/мл	TIMP-1, нг/мл
1 (n=177)	529,8 $\pm$ 118,8 <sup>*,***</sup>	736,9 $\pm$ 149,8 <sup>*,***</sup>
2 (n=275)	185,4 $\pm$ 17,2	258,4 $\pm$ 19,5
3 (n=150)	257,3 $\pm$ 58,9 <sup>**</sup>	458,6 $\pm$ 76,3 <sup>**</sup>
Контрольна (n=30)	154,0 $\pm$ 22,7	222,0 $\pm$ 7,3

Примітка. Достовірність різниці: \* – між 1 і групою контролю; \*\* – між 3 і групою контролю; \*\*\* – між 1 і 3 групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

При вивченні можливих взаємозв'язків між рівнями цитокінів фіброгенезу та вірусним навантаженням встановлено, що рівень TGF- $\beta 1$  і TIMP-1 у хворих з ВВН був достовірно вищим ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з відповідним показником при НВН (рис. 4.7).

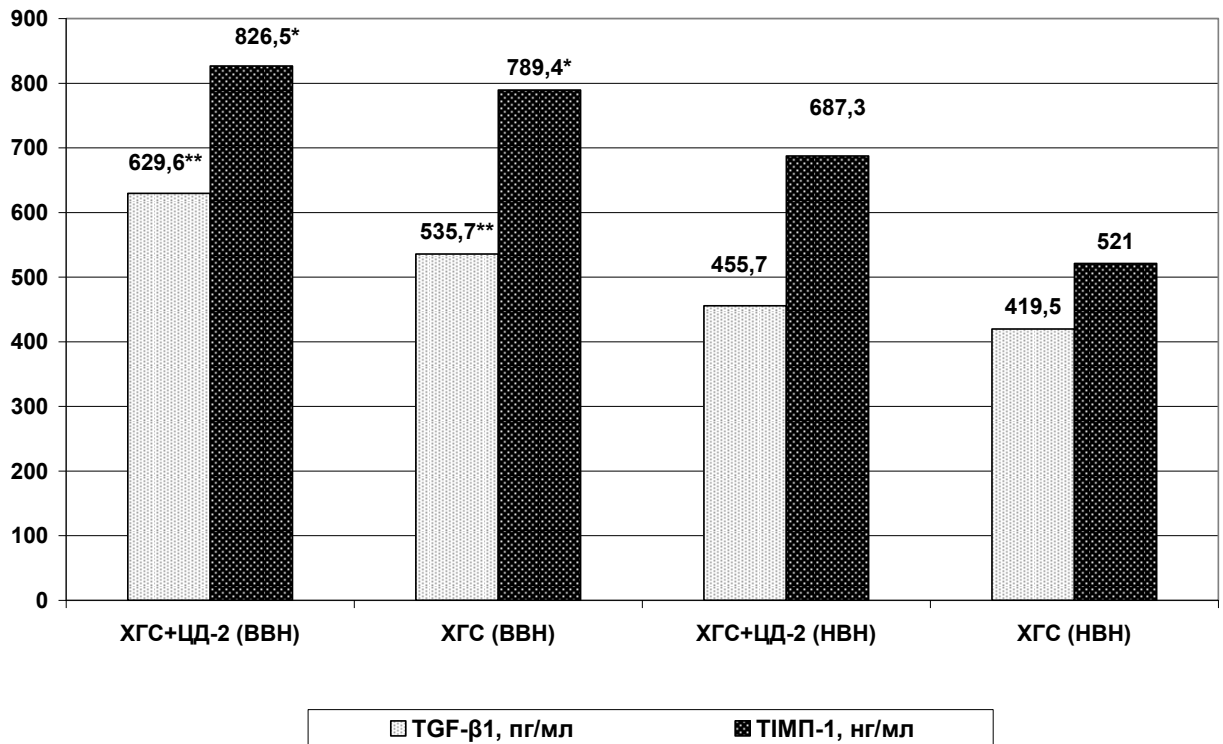


Рисунок 4.7 – Сироваткові показники цитокінів фіброгенезу у хворих на ХГС поєднаний з ЦД 2 типу залежно від вірусного навантаження. Достовірність різниці: \* – значення TGF-β1, \*\* – значення TIMP-1 у порівнянні із ідентичною групою хворих із НВН (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

При вивченні залежності між рівнями цитокінів у сироватці крові та концентрацією цитолітичних ферментів нами встановлено статистично значимий кореляційний взаємозв'язок між концентрацією TGF-β1 і TIMP-1, з одного боку, і рівнем АлАТ/АсАТ, з іншого ( $r=0,61$ ,  $r=0,58$ ,  $p < 0,01$  і  $r=0,68$ ,  $r=0,62$ ,  $p < 0,01$ , відповідно).

Порівнюючи рівні цитокінів та ступені фіброзу печінки за даними фіброеластометрії у хворих на ХГС встановлено статистично достовірний зв'язок ( $p < 0,01$ ) між рівнями TGF-β1 та TIMP-1 у сироватці крові та ступенем фіброзу печінки ( $r=0,78$  і  $r=0,71$ ).



## Висновки

1 Особливістю поєднаного перебігу ХГС та ЦД-2 є їх взаємообтяжувальний вплив, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому (у 1,5 рази,  $p < 0,05$ ), астеновегетативного (у 1,4 рази,  $p < 0,05$ ), періодичного свербіжу шкіри (у 4,8 рази,  $p < 0,05$ ), болю і важкості в правому підребер'ї (у 3,3 рази;  $p < 0,05$ ), порівняно з хворими на ХГС без ЦД-

2 У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, що мають ПМТ, частіше виявлено вищі рівні активності печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) порівняно, з пацієнтами з НМТ та із хворими на ХГС без ЦД-2 (82,3 % проти 22,9 % та 17,2 % відповідно;  $p < 0,001$ ). У 76,4 % хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 встановлено достовірно вищі рівні тригліцеридів та знижені - ЛПВЩ у порівнянні із пацієнтами без супутнього ЦД-2 ( $2,15 \pm 0,24$  ммоль/л проти  $0,97 \pm 0,17$  ммоль/л та  $0,93 \pm 0,03$  ммоль/л проти 1,16 ммоль/л відповідно;  $p < 0,05$ ), але нижчі за показники у хворих на ЦД-2 без ХГС.

3 Встановлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 від трофологічного статусу ( $r = 0,47$ ;  $p < 0,05$ ). У гіпертрофіків частіше зареєстровано фіброз F 3-4, порівняно із хворими з нормальною масою тіла (54,2 % проти 13,0 % хворих відповідно;  $p < 0,01$ ).

4 Виявлено, що поєднання ЦД-2 і ХГС збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2 = 4,8$ ,  $p < 0,05$ ). У хворих 1 групи виразний стеатоз печінки S 2-3 був діагностований у 45,2 % проти 30,2 % та 27,0 % хворих 2 та 3 груп ( $p < 0,05$ ).

5 Сироваткові показники TGF- $\beta$ 1 та ТІМП-1, а також показники фіброеластометрії мають достовірний зв'язок з основними клініко - лабораторними характеристиками ХГС, рівнями сироваткових трансаміназ і можуть використовуватися в практиці для непрямой оцінки активності захворювання.

**Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Дербак М. А. Особливості HCV-інфекції у Закарпатській області / М. А. Дербак // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю УжНУ „Сучасні методи діагностики та лікування хронічних гепатитів, цирозів, гепатогенної виразки, портальних гастропатій у клініці внутрішніх та хірургічних хвороб”. 14-16 жовтня 2005 року, м. Ужгород. – Ужгород, 2005. – С.30-32.
2. Дербак М. А. Стан гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет у поєднанні з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2012. – Випуск №35.– С.87-93.
3. Особливості ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С поєднаний із цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, Й. І. Пічкарь, О. М. Крафчик, Н. І. Брич, О. Ю. Кочмарь // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – 2013. – Випуск №39. – С.115-120.
4. Ліпідний спектр крові у хворих з коморбідною патологією / М. А. Дербак, О. Т. Олексик, Н. І. Брич // Проблеми атеросклерозу як системної патології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Харків, 20 березня 2014 р.) /за ред. Г.Д. Фадеєнко та ін. – Х.: ХНМУ, 2014. – С. 36.
5. Варіанти клінічного перебігу хронічного гепатиту С у хворих із коморбідною патологією /М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич, Я. Ф. Рішко, О. М. Паш, О. Т. Олексик // Людина та Ліки – Україна: тези доповідей VIII Міжнародного медичного конгресу (Київ, 10-11 вересня 2015 р.). – К.: ТОВ «Нью Віво», 2015. – С. 13.
6. Хронический гепатит С у больных инфицированных цитомегаловирусом / М. А. Дербак, Е. Й. Архий, Е. С. Сирчак, О. М. Москаль, О. М. Паш // Проблемы гастроэнтерологии.– Душанбе. – 2007. – №4(33). – С.111-113.

## РОЗДІЛ 5

### ІМУННО-ЕНДОКРИННІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ПОЄДНАНИЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

#### 5.1 Особливості показників ферокінетики та їх вплив на вуглеводний обмін у хворих на хронічний гепатит С

Вивчаючи показники вуглеводного обміну у хворих на ХГС без ЦД-2 нами враховані наукові дані про те, що майже 60,0 % таких хворих мають синдром перевантаження заліза (СПЗ). Тому, у 150 хворих на ХГС проведено аналіз частоти виявлення порушення вуглеводного обміну залежно від рівня сироваткового заліза та феритину.

Дослідження стану показників ферокінетики у хворих на ХГС показало, що сироватковий показник феритину був підвищеним у 96 (64,0 %) осіб, не відрізнявся від значень контрольної групи у 40 (26,7 %) і був зниженим в 14 (9,3 %). Середній рівень феритину у сироватці крові хворих на ХГС був вірогідно ( $p < 0,01$ ) підвищений у порівнянні з відповідним значенням групи контролю і становив  $168,2 \pm 22,5$  нг/моль проти  $72,8 \pm 15,2$  нг/моль.

Вивчення рівня сироваткового феритину в залежності від трофологічного статусу встановило, що у пацієнтів із ХГС та ПМТ рівень сироваткового феритину був вищим (215,3 нг/моль), ніж у осіб ХГС та НМТ (174,2 нг/моль), а також у осіб з ХГС із поєднаним ЦД-2 з НМТ та ПМТ (163,7 нг/моль та 187,3 нг/моль;  $p < 0,05-0,001$ ). Максимально високий показник сироваткового феритину у хворих на ХГС з ПМТ (215,3 нг/моль) дозволяє припустити, що рівень феритину, який характеризує навантаження організму залізом, може змінюватися у процесі переходу від метаболічного

синдрому (стадія предіабету) до маніфестації ЦД-2, оскільки ПМТ є одним із метаболічних факторів ризику ЦД-2 (рис.5.1).

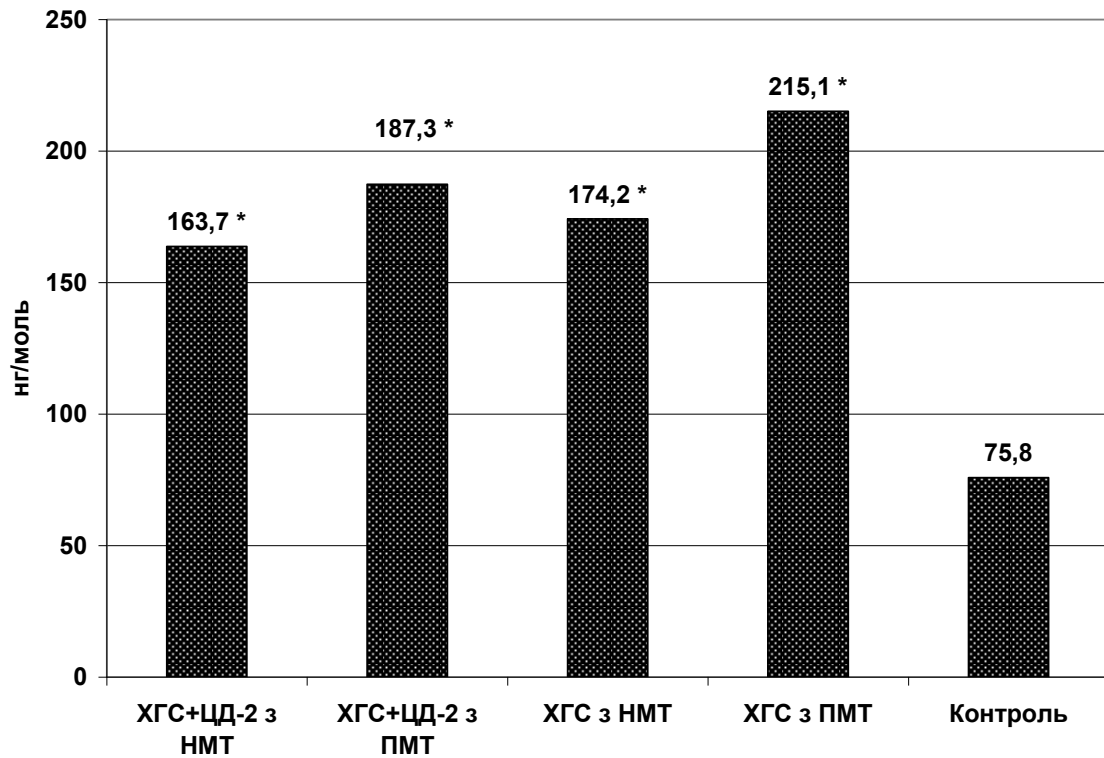


Рисунок 5.1 – Рівні сироваткового феритину у досліджуваних хворих. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Сироватковий феритин вміщує лише 15,0–20,0 % загального заліза, та його рівень у крові завжди пропорційний запасам заліза в організмі. Тому, нами визначено вміст сироваткового заліза з наступними результатами: у 85 (56,7 %) хворих його значення було підвищеним, не відрізнялось від значень контролю у 52 (34,7 %) і було зниженим у 13 (8,7 %) осіб. Середній показник сироваткового заліза у хворих на ХГС склав  $27,9 \pm 2,6$  мкмоль/л, що вірогідно ( $p < 0,05$ ) вище у порівнянні з таким у групі контролю ( $19,3 \pm 1,7$  мкмоль/л).

Вивчення рівня сироваткового заліза в залежності від трофологічного статусу встановило, що у пацієнтів із ХГС та ПМТ його вміст був вищим ( $28,5$  мкмоль/л), ніж у осіб ХГС та НМТ ( $21,3$  мкмоль/л), а також у осіб з

ХГС із поєднаним ЦД-2 з НМТ та ПМТ (24,3 мкмоль/л і 26,3 мкмоль/л;  $p < 0,05$ ) (рис.5.2).

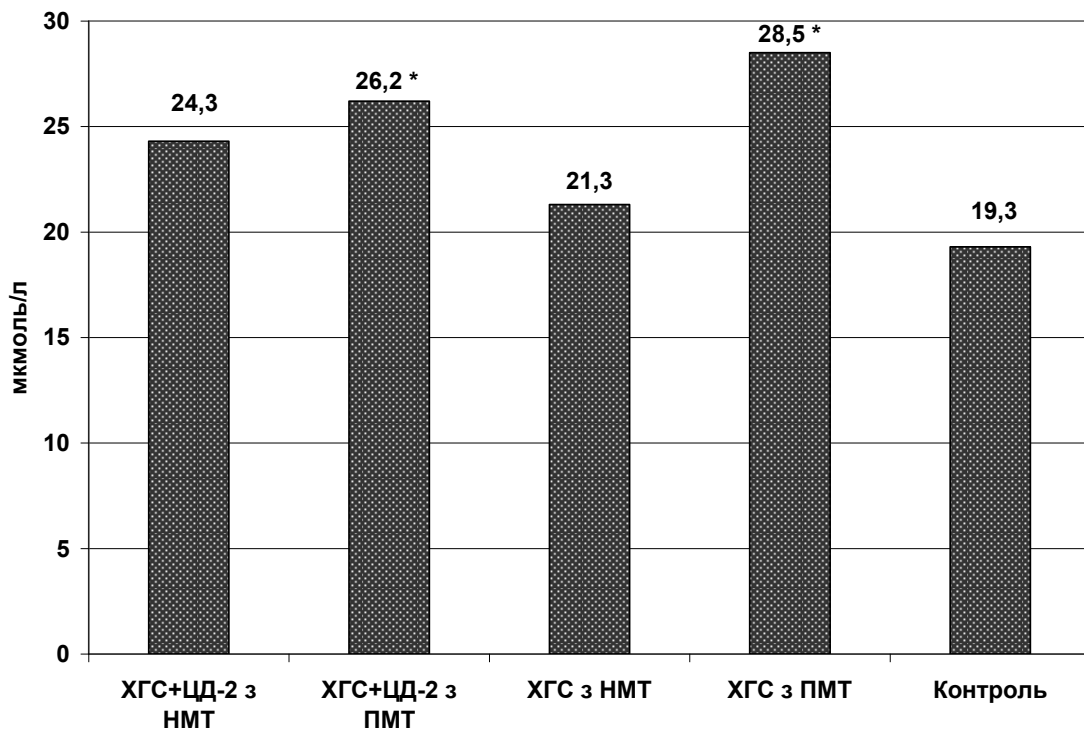


Рисунок 5.2 – Рівні сироваткового заліза у досліджуваних хворих. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Одночасне підвищення рівнів сироваткового заліза і феритину, а отже і лабораторні ознаки перенавантаження залізом, мали 78 (52,0 %) хворих на ХГС. Окрім того, у 33 (22,0 %) пацієнтів спостерігалось ізольоване збільшення концентрації феритина без підвищення рівня сироваткового заліза. У 33 (26,0 %) досліджених хворих показники метаболізму заліза не відрізнялись від показника групи контролю ( $p = 0,23$ ).

При визначенні рівня заліза у хворих на ХГС встановлено, що при високому вірусному навантаженні його рівні були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) за показники у хворих із низьким вірусним навантаженням ( $32,3 \pm 1,8$  мкмоль/л проти  $23,2 \pm 1,5$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ).

При вивченні рівнів заліза та С-пептиду у хворих на ХГС порушення вуглеводного обміну діагностовано у 30,8 %, пацієнтів із СПЗ та 3,7 % - з нормальним метаболізмом заліза, що є статистично значимим ( $p=0,03$ ).

У хворих на ХГС із підвищеними рівнями заліза та феритину, відмічено високі рівні С-пептиду, не залежно від трофологічного статусу, які королюють в організмі людини з рівнем ендogenousного інсуліну та є ознакою гіперінсулінемії та інсулінорезистентності.

У хворих на ХГС без ЦД-2, як з НМТ так і з ПМТ, рівні С-пептиду є підвищеними ( $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л та  $4,18 \pm 0,71$  ммоль/л при показниках контролю  $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), що може свідчити про наявність вірусіндукованої інсулінорезистентності. У хворих на ХГС на етапі сформованого ЦД-2, як з НМТ так і з ПМТ, рівень С-пептиду знаходиться на нижній межі норми ( $0,92 \pm 0,06$  ммоль/л та  $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л), що підтверджує наявність функціональної недостатності активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Оскільки рівень сироваткового феритину був найвищим у пацієнтів із ХГС та ПМТ, та відомо, що в жировій тканині виробляється ФНП- $\alpha$ , що інгібує дію інсуліну через зниження функції інсулінових рецепторів, нам було цікавим визначити рівень цього цитокіну у хворих на ХГС та співставити його значення з іншими імунно-ендокринними показниками.

Отримані результати показали, що підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  в сироватці крові частіше реєструвалося у хворих на ХГС+ЦД-2 з ПМТ, а ніж у хворих з НМТ ( $\chi^2 = 9,2$ ;  $p < 0,05$ ) та хворих на ХГС з ПМТ ( $\chi^2 = 4,5$ ;  $p < 0,05$ ). Середнє значення ФНП- $\alpha$  у хворих на ХГС+ЦД-2 з ПМТ склало  $27,82 \pm 1,16$  пг/мл, що вірогідно ( $p < 0,01$ ) вище у порівнянні з відповідним значенням контрольної групи ( $4,5$  пг/мл).

Зважаючи на те, що однією із основних ланок патологічних змін при надмірному накопиченні заліза в організмі є його здатність пригнічувати клітинами жирової тканини секрецію адипонектину, нами визначено рівні

адипонектину у хворих на ХГС в залежності від маси тіла.

Встановлено, що у групі хворих з ХГС поєднаним з ЦД-2 та групі з ХГС, як з ПМТ так і з НМТ, спостерігається знижена сироваткова концентрація адипонектину у порівнянні з показником контрольної групи ( $p < 0,05$ ) (рис.5.3).

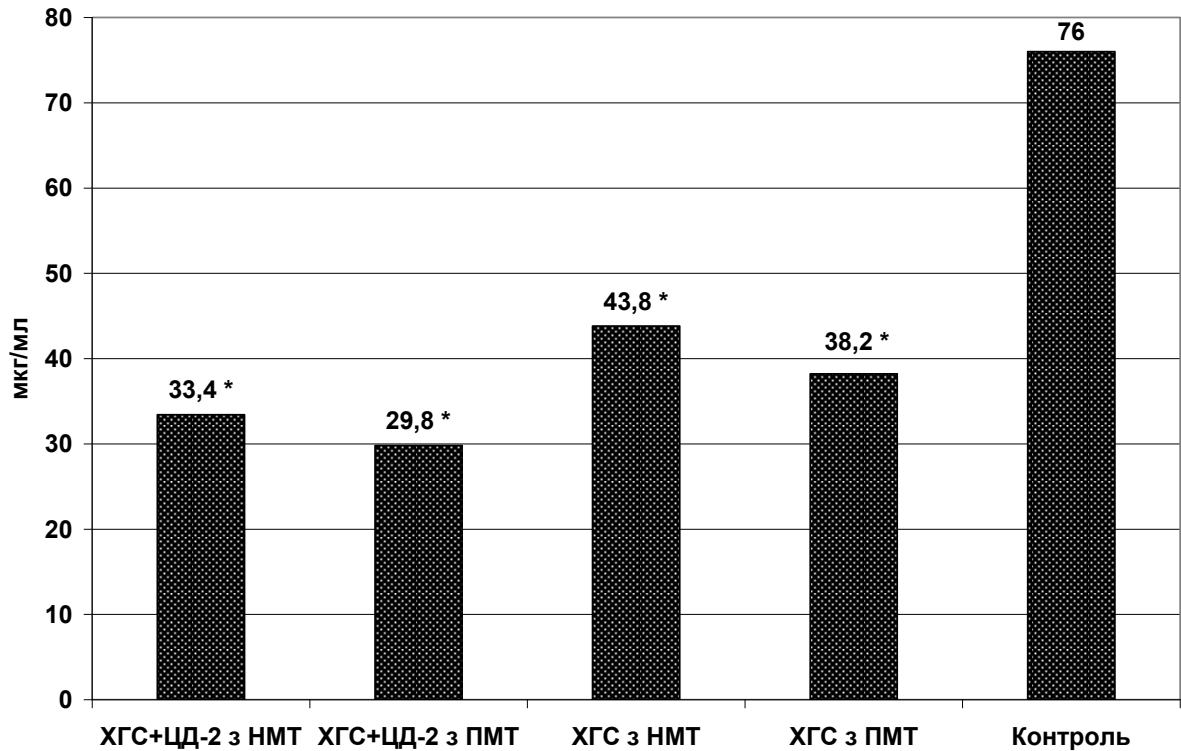


Рисунок 5. 3 – Рівні адипонектину у хворих на ХГС. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Знижений вміст адипонектину у хворих на ХГС+ЦД-2 та ХГС корелює із ступенем стеатозу печінки ( $r=0,32$ ;  $p < 0,05$ ), та підвищеним рівнем лептину ( $15,45 \pm 1,71$  нг/мл проти  $7,03 \pm 0,52$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Нами відмічено, що найбільші концентрації лептину спостерігаються у осіб із ЦД-2 поєднаним з ХГС та осіб з ХГС з ПМТ (рис.5.4).

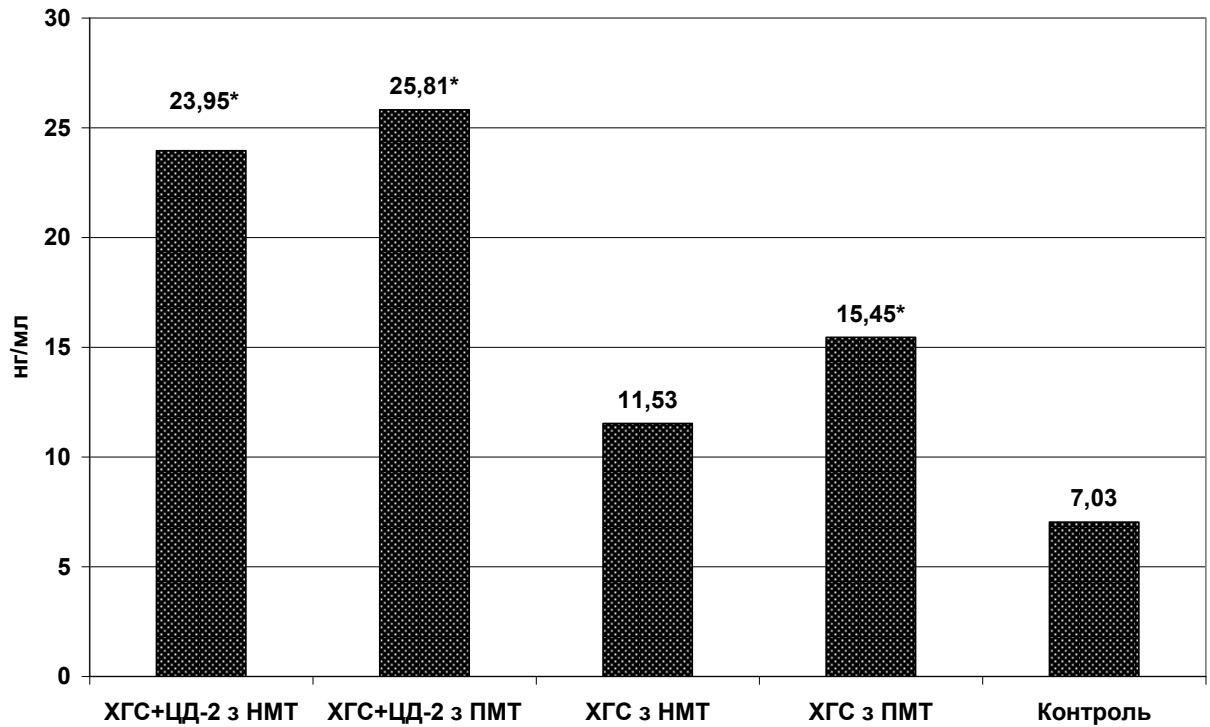


Рисунок 5. 4 – Рівні лептину у різних груп хворих. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Виявлена позитивна кореляція значень лептина ( $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ ) із ступенем жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ( $r=-0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

Із збільшенням рівня лептину в крові та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростала ступінь стеатозу печінки за даними ФіброМаксу, доповненими УЗД.

Варто зауважити, що у хворих на ХГС не залежно від трофологічного статусу відмічено дисбаланс гормонів жирової тканини у вигляді зниження вмісту адипонектину та підвищення вмісту лептину (рис. 5.5).



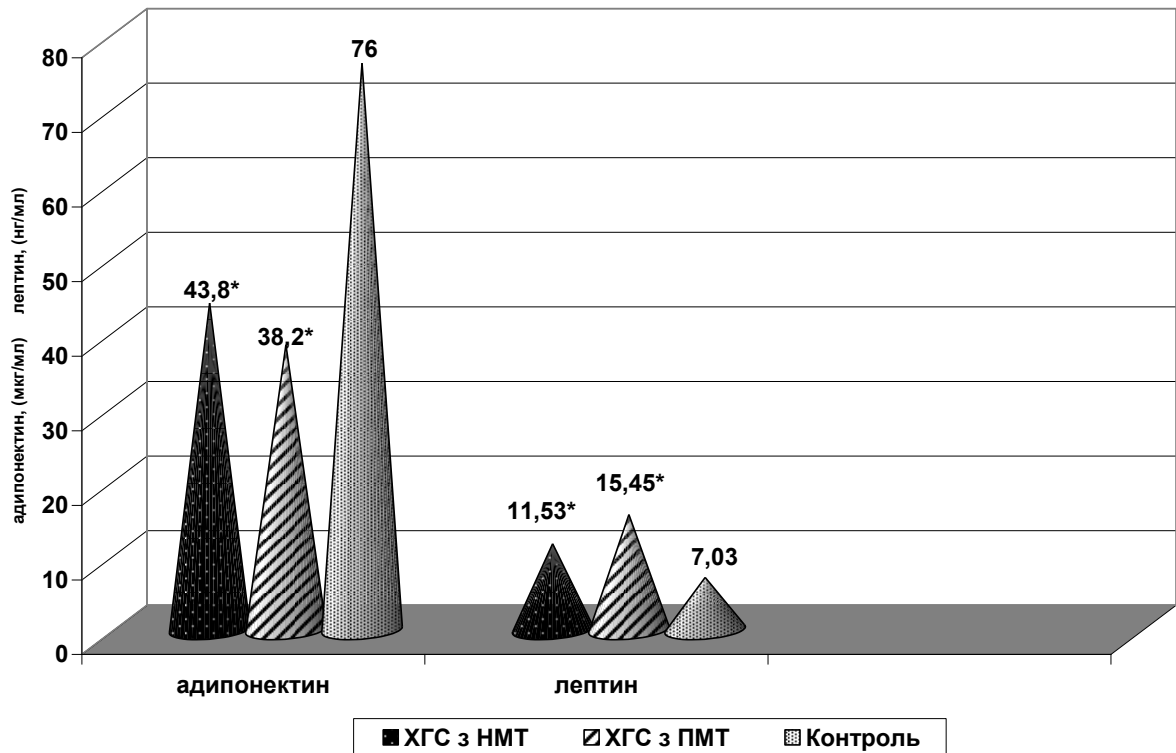


Рисунок 5.5 – Рівні гормонів жирової тканини у хворих на ХГС. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Також у хворих 1 групи відмічається зниження співвідношення адипонектин/лептин, що королювало із порушеннями ліпідного обміну. Нами виявлено позитивну кореляцію адипонектину із загальним холестерином і ЛПВЩ ( $r=0,31$ ;  $r=0,35$ ;  $p < 0,05$ ). Взаємозв'язок адипонектина із тригліцеридами ( $r=-0,36$ ;  $p < 0,05$ ) і коефіцієнта адипонектин/лептин із ЛПНЩ ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,05$ ) носив зворотній характер.

Проведене вивчення імунно-ендокринних показників у хворих на ХГС + ЦД-2 та хворих на ХГС, дало змогу виявити фактори ризику розвитку порушень метаболізму вуглеводів у хворих на ХГС. Оцінка рівнів С-пептиду у хворих на ХГС без ЦД-2 у залежності від трофологічного статусу показала, що у 47,7 % хворих, як з НМТ, так і з ПМТ показники С-пептиду були достовірно вище норми (у чоловіків -  $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л та  $4,18 \pm 0,71$  ммоль/л проти контролю  $1,22 \pm 0,13$  ммоль/л;  $p < 0,05$ , у жінок  $3,52 \pm 0,37$  та  $4,35 \pm 0,62$  проти  $1,45 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ ) (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 - Порівняння імунно-ендокринних показників у обстежуваних хворих

Група		Феритин, нг/мл	Залізо, мкмоль/л	НОМА- IR	С-пептид, ммоль/л	Адипо- нектин, мкг/мл	Лептин, нг/мл	ФНП- α, пг/мл
1-а: ЦД- 2+ ХГС+ НМТ	а n=22	163,7 ±25,2*	24,30 ±1,6**	3,17± 0,3**	0,92± 0,06**	33,4 ± 4,12**	23,95± 1,92**	13,77± 1,14**
	б n=25	145,5 ±21,1*	22,50 ±1,5	5,04± 0,36**	0,93± 0,02**	32,7 ± 5,13**	22,72± 1,54**	14,91± 1,53**
1-б: ЦД- 2+ ХГС+ ПМТ	а n=45	187,3 ± 23,2*	26,20 ±1,3*	6,56± 0,5**	0,91± 0,03**	25,8 ± 2,11**	29,81± 2,66**	22,82± 1,16**
	б n=85	156,5 ± 17,8	24,80 ±1,1*	5,37± 0,36**	0,94± 0,05**	24,4 ± 3,15**	27,38± 2,12**	27,82± 1,83**
2-а: ЦД- 2+ НМТ	а n=37	110,5 ± 19,3*	20,72 ±1,3**	2,99± 0,04**	5,92± 0,36**	49,3 ± 2,15**	13,95± 1,92**	11,54± 1,22**
	б n=43	115,2 ±19,1*	21,45 ±2,1	3,09± 0,15**	6,15± 0,42**	47,2 ± 4,24**	15,41± 1,22**	13,36± 1,25**
2-б: ЦД- 2+ ПМТ	а n=73	137,3 ± 23,2*	26,20 ±1,3*	4,56± 0,5**	5,91± 0,15**	36,8 ± 2,11**	19,23± 1,58**	20,73± 1,19**
	б n=122	146,5 ± 17,8	24,80 ±1,1*	4,97± 0,75**	6,94± 0,22**	35,2 ± 2,19**	20,42± 1,15**	24,17± 1,08**
3-а: ХГС+ НМТ	а n=55	174,2 ± 23,2*	21,30 ±1,35	2,24± 0,07	3,74± 0,54*	63,8 ± 11,17	11,53± 1,55*	8,42± 0,87
	б n=60	152,5 ± 17,8	22,70 ±1,7	2,16± 0,04	3,52± 0,37*	65,1 ± 10,02	10,24± 1,68*	9,37± 0,64
3-б: ХГС+ ПМТ	а n=15	215,1 ± 22,4*	28,50 ±1,95*	3,38± 0,5**	4,18± 0,71*	58,2 ± 2,16*	15,45± 1,71**	8,25± 1,03*
	б n=20	186,5 ± 14,1*	24,70 ±1,50*	4,12± 0,36**	4,35± 0,62*	56,4 ± 3,15*	17,32± 1,43**	12,5± 1,08*
Конт- роль	а n=15	75,8 ±17,6	19,3 ±1,7	1,99± 0,2	1,22± 0,13	76,0± 16,14	7,03± 0,52	4,5± 0,84
	б n=15	72,8 ±15,2	18,70 ±1,50	2,14± 0,3	1,45± 0,17	72,0± 13,21	6,12± 0,34	4,82± 0,78

Примітки: а - чоловіки; б - жінки; Достовірність різниці: \* – у порівнянні із групою контролю; \*\* – із 3а групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, p<0,05-0,001).

## **5.2 Частота виявлення автоантитіл до $\beta$ -клітин підшлункової залози – ICA і GADA у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу**

Враховуючи здатність ВГС ініціювати автоімунні процеси в організмі, у рамках даного дослідження, у 177 пацієнтів з ХГС поєднаним з ЦД-2, оцінювалася частота виявлення автоімунних антитіл. Високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/ перехресного синдрому (анти-LKM -1, анти-SLA і анти-LC -1) у жодного хворого виявлені не були. За сучасними даними при імунологічних дослідженнях високоспецифічними маркерами автоімунних процесів в  $\beta$ - клітинах є антитіла GADA і ICA. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив реплікативної активності ВГС на частоту виявлення GADA і ICA. Однак, у роботах F. Cassani й соавт., B.D. Clifford і співавт. є вказівки на виявлення автоантитіл до клітин печінки у хворих з HCV-інфекцією, без уточнення вірусного навантаження [6,7]. Тому, у даному дослідженні було важливим уточнити взаємозв'язок маркерів автоімунної агресії, основних ланок гомеостазу вуглеводного обміну з вірусним навантаженням HCV.

У результаті проведених досліджень у 57,6 % (102 із 177) хворих на ХГС з ЦД-2 зареєстровано ті або інші автоантитіла до клітин підшлункової залози, що у 7,9 раза є частішим, ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС ( $p < 0,001$ ). Видовий аналіз автоантитіл показав, що як у хворих 1-ої так і 2-ої груп, вірогідно частіше визначалися GADA, ніж ICA ( $p < 0,001$ ).

Статистично значимо більш висока частота виявлення GADA - 41,2 % (73 із 177) була у хворих на ХГС із ЦД-2, а ніж у хворих без ХГС 5,5 % (15 із 275) ( $p < 0,001$ ). У хворих на ЦД-2 із ХГС у 7,5 раза частіше, ніж у хворих без ХГС реєстрували GADA ( $p < 0,001$ ).

Частота виявлення GADA залежала від ступеня вірусного навантаження. Так, у групі хворих з високим вірусним навантаженням вона склала 63,4 %, а в групі з низьким - 26,4 % ( $p < 0,001$ ).

Відповідно до вищевказаного розподілу у цих ж групах було вивчено частоту виявлення ICA у сироватці крові. Проведений аналіз показав більш високу частоту виявлення ICA у хворих 1-ої групи - 16,4 %, у порівнянні із хворими 2-ої групи - 1,8 % ( $p < 0,001$ ). Також, ICA - позитивних хворих виявилось значно більше в групі з високим вірусним навантаженням у порівнянні із хворими з низьким вірусним навантаженням (23,9 % і 11,3 % відповідно;  $p < 0,001$ ) (рис.5.6).

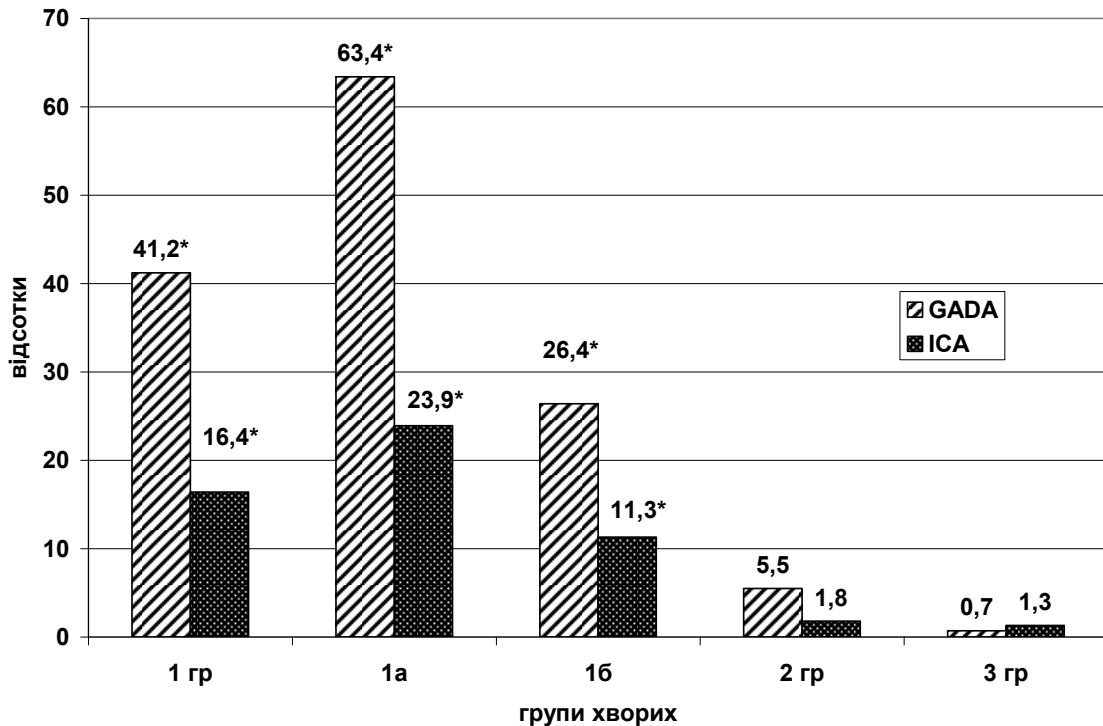


Рисунок 5.6 – Частота виявлення GADA і ICA у обстежуваних хворих. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із 2 групою (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

Дані, отримані при проведенні аналізу частоти реєстрації GADA і ICA показали, що вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ), у всіх групах визначалися GADA, а саме 41,2 % у інфікованих осіб проти 5,5 % у осіб без ВГС (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Частота виявлення GADA та ICA у хворих з різною реплікативною активністю ВГС

Група хворих	Наявність автоімунних антитіл (абс./ %)			
	GADA	ICA	GADA+ICA	Всього
1 (n=177)	73 / 41,2* **	29 / 16,4* **	24 / 13,6* **	102 / 57,6
1a (n=71)	45 / 63,4* **	17 / 23,9* **	16 / 22,5* **	62 / 87,3
1б (n=106)	28 / 26,4* **	12 / 11,3* **	8 / 7,5* **	40 / 37,7
2 (n=275)	15 / 5,5 **	5 / 1,8	0	20 / 7,3
3 (n=150)	1 / 0,7	2 / 1,3	0	3 / 2,0

Примітка. Достовірність різниці: \* – із показниками хворих 2 групи; \*\* – із показниками хворих 3 групи (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

У 24 хворих 1-ої групи у сироватці крові визначалися обидва види антитіл, що склало 13,6 % від усіх інфікованих HCV. Одночасне визначення GADA і ICA у хворих на ЦД 2 типу більш повно характеризує автоімунні процеси у клітині-мішені та суттєво підвищує ступінь вірогідності прогнозу її руйнування. Тому, частота одночасної наявності двох видів автоантитіл теж була проаналізована залежно від вірусного навантаження.

Частота виявлення двох видів автоантитіл була вище в групі хворих з високим вірусним навантаженням - 22,5 %, а ніж з низьким - 7,5 % ( $p < 0,05$ ). У жодного хворого без ХГС одночасно ICA і GADA не визначалися (рис.5.7).

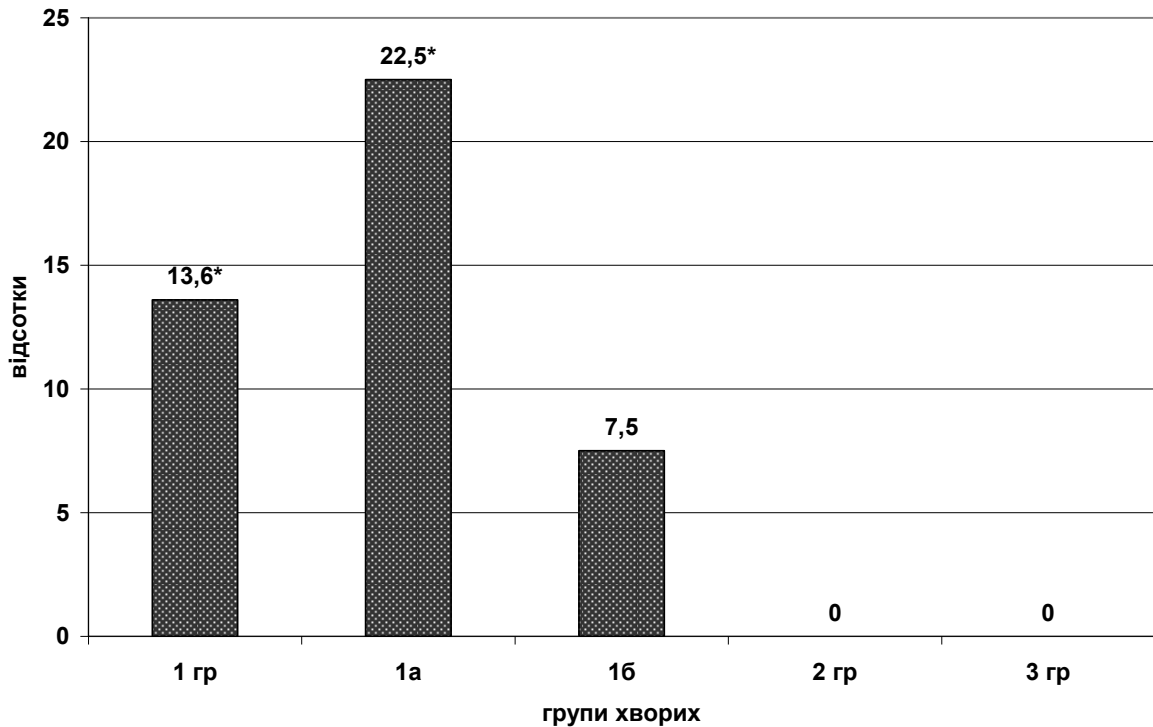


Рисунок 5.7 – Частота одночасного виявлення GADA і ICA у різних груп хворих. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із 2 групою (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

Цікавими є дані отримані при вивченні частоти виявлення GADA і ICA в залежності від тривалості діабету. У хворих на ХГС при тривалості ЦД-2 1-5 років GADA виявлялися в 31,3 % випадків; 6-10 років - у 37,8 %; 11-15 років - у 42,3 %; 16 - 20 років - у 46,9 %; 21-25 років - у 50 %. Спостерігалася тенденція до збільшення частоти виявлення антитіл GADA у хворих із збільшенням тривалості захворювання, але відмінності між групами не досягали статистичної значимості ( $p > 0,05$ ).

Частота виявлення ICA у цій же групі хворих не залежала від тривалості діабету та складала при тривалості ЦД-2 1-5 років - 12,5 %; 6-10 років - 17,8 %; 11-15 років - 19,2%; 16-20 років - 9,4 %; 21 - 25 років - 16,7 % ( $p > 0,05$ ). При одночасному виявленні у хворих у сироватці крові ICA і GADA, частота їх виявлення також не залежала від тривалості ЦД-2. Вона складала при тривалості ЦД-2 1 - 5 років - 6,3 %; 6-10 років - 28,9 %; 11-15 років - 14,1 %; 16 - 20 років - 25,0 %; 21-25 років - 16,7 % ( $p > 0,05$ ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Частота виявлення автоантитіл в залежності від тривалості ЦД-2

Тривалість ЦД, рр.	Число хворих	GADA		ICA		Одночасно GADA + ICA	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-5	16	5	31,3	2	12,5	1	6,3
6-10	45	17	37,8	8	17,8	13	28,9
11-15	78	33	42,3	15	19,2	11	14,1
16-20	32	15	46,9*	3	9,4	8	25,0
21 і >	6	3	50,0*	1	16,7	1	16,7
Всього	177	73	41,2	29	16,4	24	13,6

Примітка. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із показниками хворих тривалістю до 5 років (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

Таким чином, у 102 (57,6 %) хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС виявлено ті або інші автоантитіла до клітин підшлункової залози, частота яких не залежала від тривалості ЦД-2. Це повністю відповідає раніше проведеному нами аналізу, що показав більш високу частоту виявлення ICA і GADA по окремо у сироватці крові у хворих на ЦД-2, інфікованих HCV.

На сьогодні відомо про особливий тип ЦД із пізнім автоімунним початком (LADA). За даними літератури, у хворих на LADA частота GADA і ICA вище в групах з НМТ, або з невеликою надлишковою вагою і потреба в інсуліні формується швидко.

Враховуючи вищенаведене, було проведено вивчення частоти GADA і ICA у інфікованих і неінфікованих хворих на ЦД-2 у групах з різним індексом маси тіла. У інфікованих хворих з НМТ частота виявлення GADA в сироватці крові становила 21,3 %, з ПМТ – 50,0 %, з ожирінням 1 ступеня -

51,7 %, з ожирінням 2 ступеня - 40,0 %, у хворих з ожирінням 3 ступеня GADA не виявлялися ( $p < 0,05$ ).

Частота виявлення ICA в сироватці крові інфікованих хворих з НМТ склала - 4,3 %, з ПМТ – 32,0 %, з ожирінням 1 ступеня - 13,8 %, з ожирінням 2 ступеня - 10,0 %. Оскільки з ожирінням 3 ступеня хворих було тільки 2 осіб порівняння не проводилось. Отже, частота виявлення ICA переважала у хворих з ПМТ, а ніж у хворих з НМТ (32,0 %, проти 4,3 %;  $p < 0,05$ ). При порівнянні між групами із різним ступенем ожиріння статистично значимих відмінностей не знайдено ( $p > 0,05$ ).

Частота виявлення одночасно двох видів автоантитіл ICA і GADA у сироватці крові у хворих не залежала від ІМТ ( $p > 0,05$ ). Вона склала у хворих з НМТ - 12,7 %, з ПМТ – 20,0 %, з ожирінням 1 ступеня - 12,1%, з ожирінням 2 ступеня - GADA і ICA одночасно не виявлялися.

У хворих на ЦД-2 без ХГС GADA виявлялися тільки у двох групах: з НМТ – 8,8 % і з ожирінням 1 ступеня - 19,5 %. ICA виявлено тільки у 2 (2,5%) хворих з НМТ. У неінфікованих хворих у жодному випадку не виявлялися автоантитіла до  $\beta$ - клітин при високому ступені ожиріння (з високим ІМТ).

Аналізуючи частоту GADA і ICA у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з різним ІМТ, встановлена достовірно більша їх частота ( $p < 0,05$ ) у хворих з ПМТ, а ніж у хворих з НМТ, чого не спостерігається у хворих на ЦД-2 без ХГС.

GADA зареєстровані у 2,3 раза частіше, а ICA у 7,5 раза частіше у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з ПМТ проти хворих з НМТ ( $p < 0,05-0,001$ ). У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з різним ступенем ожиріння автоантитіла GADA або ICA реєструються з високою частотою, однак при порівнянні їх значень із збільшенням ІМТ статистично значимих відмінностей не знайдено ( $p > 0,05$ ) (табл.5.4).



Таблиця 5.4 – Частота виявлення GADA і ICA в залежності від ІМТ

Група		Наявність автоімунних антитіл (абс./ %)		
Маса тіла	Абс.	GADA	ICA	GADA+ICA
НМТ	a=47	10 /21,3 *	2/4,3*	6/12,7
	б=80	7/8,8	2 /2,5	0
	в=115	1/0,9	1 /0,9	0
ПМТ	a=50	25/50,0*	16 /32,0 *	10 /20,0
	б=41	8/19,5	1/2,4	0
	в=27	0	1/3,7	0
Ожиріння 1 ст	a=58	30 /51,7	8 /13,8*	7 /12,1
	б=92	0	2/2,2	0
	в=0	0	0	0
Ожиріння 2 ст	a=20	8/40,0	2 /10,0	0
	б=52	0	0	0
	в=0	0	0	0
Ожиріння 3 ст	a=2	0	1 /50,0	1/50,0
	б=10	0	0	0
	в=0	0	0	0
Всього хворих		89	36	24

Примітка. а - 1 гр.; б - 2 гр.; в – 3 гр.; Достовірність різниці: \* – у порівнянні із 2 групою (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

Тобто, можна припустити, що HCV - інфекція ініціює виникнення автоімунних реакцій направлених до  $\beta$  клітин підшлункової залози, з більшою кількістю таких у групі хворих на ЦД 2 поєднаний з ХГС з високою реплікативною активністю.

### 5.3 Вплив реплікативної активності вірусу гепатиту С на секрецію С-пептиду у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

У наведених нами раніше результатах власних досліджень показано значну роль HCV- інфекції у індукції автоімунних процесів до  $\beta$ - клітин у хворих на ЦД-2, що підтверджено високою частотою виявлення автоантитіл ICA і GADA. При ЦД-2 гормональний статус оцінюється на підставі визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), або С-пептиду, концентрація в плазмі якого еквімолярна секреції інсуліну. Рівень С-пептиду є маркером залишкової інсулінової секреції у хворих на ЦД. Його визначення є загальноприйнятим для вивчення секреції інсуліну  $\beta$ - клітинами у хворих на ЦД, як 1, так і 2 типу, у тому числі, що отримують інсулін [6].

Секреція С-пептиду у хворих на ЦД-2 залежить від цілого ряду факторів, у тому числі, від компенсації ЦД-2 і глюкозотоксичності, стану інсулінорезистентності в організмі, тривалості захворювання, віку хворого, тактики лікування, деяких агресивних факторів навколишнього середовища, наявності супутніх захворювань і т.д. Тому, ми вважали необхідним оцінити функціональний стан  $\beta$ - клітин за рівнем С-пептиду у хворих, об'єднаних одним основним фактором впливу на клітину - мішень, у даному випадку інфікуванням ВГС та наявними GADA або ICA.

Нами встановлено, що знижені показники С-пептиду вірогідно частіше, реєструвалися у хворих на ЦД-2 з ХГС, а ніж в неінфікованих, а саме в 33,3 % пацієнтів проти 6,2 % ( $p < 0,001$ ).

Істотний вплив на базальну секрецію С-пептиду виявляла наявна різниця в реплікативній активності HCV. У підгрупі хворих з високим вірусним HCV навантаженням С-пептид нижче норми зареєстровано у 52,1 % випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням у 20,8 % випадків ( $p < 0,02$ ) (рис.5.8).

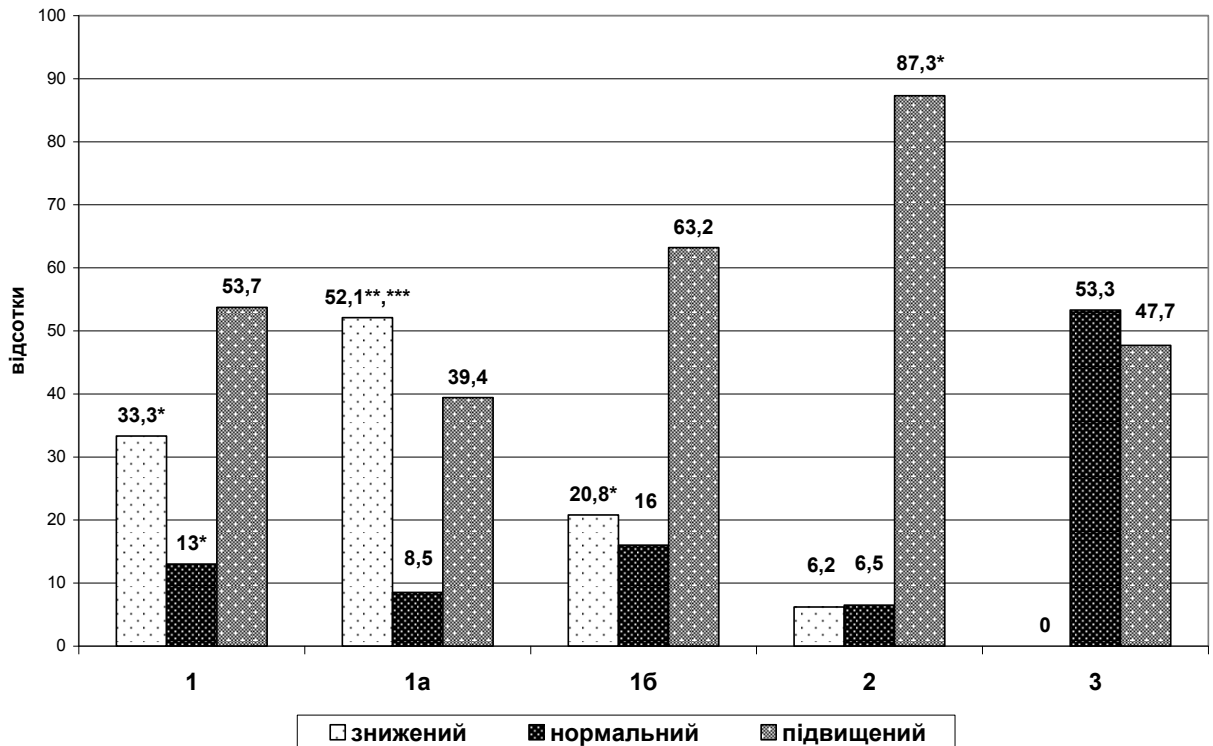


Рисунок 5.8 – Відсоток хворих із різними рівнями С-пептиду у залежності від вірусного навантаження. Достовірність різниці: \* – із хворими 3 групи; \*\* – із хворими 2 групи; із хворими 1б групи (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

Цікавими є дані щодо рівнів С-пептиду у хворих на ХГС без ЦД-2 у залежності від трофологічного статусу. Нами встановлено, що у 47,7 % хворих на ХГС без ЦД-2, як з НМТ так і з ПМТ показники С-пептиду були достовірно вище норми ( $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л та  $4,18 \pm 0,71$  ммоль/л при показниках контролю  $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), що свідчить про наявність вірусіндукованої інсулінорезистентності.

В усіх хворих ми визначали рівень базального С-пептиду (натщесерце) в залежності від наявності чи відсутності автоантитіл GADA або ICA.

У хворих, з наявними автоантитілами встановлено, що знижена секреція С-пептиду вірогідно частіше, реєструвалася у хворих на ЦД-2 з ХГС, а ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС, а саме в 38,2 % пацієнтів проти 5,0 % ( $p < 0,001$ ).

У підгрупі хворих з виявленими автоантитілами у поєднанні з

високим вірусним НCV навантаженням С-пептид нижче норми зареєстровано у 51,6 % випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням в 17,5 % випадків ( $p < 0,02$ ). У групі хворих на ЦД-2 без ХГС, з наявними автоантитілами, зниження секреції С-пептиду спостерігалось лише у 1 хворого із 20 (5,0 %), тому порівнянню не підлягало (табл. 5.5).

Таблиця 5.5 – Рівні С-пептиду у хворих різних груп з виявленими автоантитілами GADA і ICA

Група, (п)	Рівень С-пептиду, (абс./ %)		
	нижче норми	норма	підвищений
1 (n=102)	39 / 38,2 *	16 / 15,7	47 / 46,1
1a (n=62)	32/51,6 **	5 / 8,1	25 / 40,3
1б (n=40)	7 / 17,5	11 / 27,5	22 / 55,0
2 (n=20)	1 / 5,0	3 / 15	16 / 80,0
3 (n=3)	0	1 / 3,3	2 / 6,7

Примітка. Достовірність різниці: \* – \* – між показниками 1 і 2 групи; \*\* – між 1a і 1б групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05-0,001$ ).

Отже, встановлено, що поєднання високої реплікативної активності НCV з автоімунною агресією має негативний вплив на функціональну активність  $\beta$ - клітин підшлункової залози, та веде до інсулінової недостатності, що підтверджено достовірно більшою кількістю хворих із зниженим рівнем С-пептиду у групі з ВВН, а ніж з НВН (51,6 % проти 17,5 %,  $p < 0,05$ ).

У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, виявлено пряму залежність ( $r=0,43$ ;  $p < 0,05$ ) між ступенем вірусного навантаження і виявленням автоантитіл GADA і ICA, що корелює з достовірно високим вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 ( $r=0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

Знижена секреція С-пептиду достовірно частіше виявлена у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС та наявними автоантитілами GADA або ICA (38,2 %) з найбільшою його частотою у хворих з високим вірусним навантаженням (51,6 %;  $p < 0,05$ ). Вірусна реплікація з високою частотою впливала на вуглеводний обмін, порушуючи його навіть у хворих без автоантитіл, оскільки 44,4 % таких хворих мали рівень С-пептиду нижче норми ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6 – Рівні С-пептиду у хворих різних груп без автоантитіл

Група (n)	Рівень С-пептиду (абс./ %)		
	нижче норми	норма	підвищений
1 (n=75)	20 / 26,7 *	7 / 9,3	48 / 64,0 *
1a (n=9)	5 / 44,4 **	1 / 11,1	3 / 33,3 **
1б (n=66)	15 / 22,7	6 / 9,1	45 / 68,2
2 (n=255)	16 / 6,3	15 / 5,9	224 / 87,8
3 (n=147)	0	79 / 53,7	68 / 46,3

Примітка. Достовірність різниці: \* – між показниками 1 і 2 групи; \*\* – між 1a і 1б групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Рівень вірусного навантаження достовірно ( $p < 0,01$ ) був пов'язаний із частотою детекції автоантитіл, та з їхнім спектром. Тобто у хворих з високим вірусним навантаження частіше виявляли антитіла GADA, які мають високу специфічність, інформативність і мають найбільше прогностичне значення у розвитку секреторної недостатності  $\beta$ - клітин.

І навпаки, генотип вірусу вірогідно не був пов'язаний із частотою виявлення автоантитіл GADA і ICA у пацієнтів із ХГС+ЦД-2 ( $p > 0,05$ ) та не впливав на спектр їх виявлення.

Отже, одним із патогенетичних механізмів зниження секреції С-пептиду є автоімунна агресія до  $\beta$  клітин підшлункової залози, що ініційована HCV – інфекцією.

Отримані результати свідчать про можливу роль вірусу гепатиту С у порушенні вуглеводного обміну, з наступним розвитком інсулінової недостатності та погіршенням компенсації ЦД 2 типу.

#### **5.4 Значення дисбалансу активності цитокінів у механізмах автоімунних процесів до $\beta$ -клітин підшлункової залози у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу**

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що порушення цитокінового профілю, були виразнішими у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, а ніж у хворих без ХГС та характеризувалися підвищенням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6 та менш суттєвим протизапальних ІЛ-4, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

В результаті отриманих даних встановлено, що рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих 2 групи перевищував норму в середньому у 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), складаючи при цьому  $48,2 \pm 2,3$  пг/мл, тоді, як у 1-ій групі - у 2,9 раза ( $p < 0,01$ ), дорівнюючи в середньому  $79,3 \pm 2,6$  пг/мл, що є статистично вищим ( $p < 0,05$ ).

У хворих на ХГС+ЦД-2 (GADA- і ICA- негативні) медіана ІЛ-1 $\beta$  складала 35,0 пг/мл, в 2 групі хворих на ЦД-2 (GADA -позитивні) - 80,0 пг/мл ( $p > 0,05$ ), у хворих на ХГС+ЦД-2 (ICA- позитивні) - 297,4 пг/мл ( $p = 0,046$ ), у хворих на ХГС+ЦД-2 (GADA- і ICA- позитивні) - 100,38 пг/мл ( $p = 0,021$ ).

Рівень ІЛ-2, у пацієнтів 1 групи підвищувався більше ніж у 7 разів ( $p < 0,001$ ), складаючи при цьому  $89,3 \pm 1,3$  пг/мл проти зростання у 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) у 2 групі хворих і дорівнюючи при цьому  $19,5 \pm 0,7$  пг/мл.

Рівень ФНП- $\alpha$  у крові хворих 1 групи був більше ніж у 2 рази вище контролю ( $p < 0,01$ ) із середнім його значенням  $13,1 \pm 0,5$  пг/мл, а у осіб 2 групи – у 1,9 раза ( $p < 0,01$ ), дорівнюючи -  $11,2 \pm 0,3$  пг/мл. У той же час, високі рівні ФНП- $\alpha$  у обох групах, не виявили достовірної різниці між собою ( $p > 0,05$ ), що

свідчить про активну роль даного цитокіна у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника (табл. 5.7).

Таблиця 5.7– Вміст показників цитокінів у сироватці крові хворих на ХГС+ЦД-2 та ЦД-2

Показник	Група			
	Контрольна (n = 30)	1 (n = 177)	2 (n = 275)	3 (n = 150)
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	27,2 $\pm$ 1,6	79,3 $\pm$ 2,9 <sup>**</sup>	48,2 $\pm$ 2,3 <sup>*</sup>	32,3 $\pm$ 1,2
ІЛ-4, пг/мл	32,7 $\pm$ 2,4	69,4 $\pm$ 2,6 <sup>**</sup>	28,8 $\pm$ 2,3	46,3 $\pm$ 3,1
ІЛ-10 пг/мл	5,88 $\pm$ 0,76	1,59 $\pm$ 0,06 <sup>*</sup>	0,90 $\pm$ 0,02 <sup>*</sup>	36,5 $\pm$ 1,6
Неоптерин, нмоль/л	7,6 $\pm$ 1,5	188,07 $\pm$ 11,38 <sup>*</sup>	69,7 $\pm$ 0,88	125,2 $\pm$ 12,3
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	5,8 $\pm$ 0,3	11,2 $\pm$ 0,3 <sup>*</sup>	13,1 $\pm$ 0,5 <sup>*</sup>	10,4 $\pm$ 0,7 <sup>*</sup>
ІЛ-2, пг/мл	12,7 $\pm$ 0,5	89,3 $\pm$ 1,3 <sup>**</sup>	19,5 $\pm$ 0,7 <sup>*</sup>	7,2 $\pm$ 0,8 <sup>*</sup>

Примітка. Достовірність різниці: <sup>\*</sup> – із показниками контролю; <sup>\*\*</sup> – між показниками хворих 1 і 2 груп (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Оскільки, ФНП- $\alpha$  здатний викликати резистентність до інсуліну, з подібними дефектами в інсуліні, наслідком цього у хворих на ХГС може бути розвиток ЦД-2 та прогресування печінкового ушкодження.

Підвищення ФНП- $\alpha$  спостерігалось в тих же хворих, що і ІЛ-1 $\beta$ , але відмінності не сягали статистичної значимості ( $p = 0,414$ ) (табл.5.8).

Таблиця 5.8 – Кількість хворих з підвищеними рівнями цитокінів та виявленими аутоантитілами у різних групах

Показник	Група			
	1 (n=177)	1a (n=71)	1б (n=106)	2 (n=275)
Неоптерин абс. / %	174/ 98,3*	68/ 95,8**	68 / 64,2	115 / 41,8
ФНП-α абс. / %	177/ 100,0*	68/ 95,8	99 / 93,4	178 / 64,7
ІЛ-1β абс. / %	159/ 89,8*	65/ 91,5**	68 / 64,2	165 / 60,0
ІЛ-4 абс. / %	134 / 75,7*	61/ 85,9**	63 / 59,4	128 / 46,5
ІЛ-10 абс. / %	130 / 73,4*	62/ 87,3**	63 / 59,4	132 / 48,0
GADA абс. / %	73/ 41,2*	45/ 63,4**	28 / 26,4	15/ 5,5
ICA абс. / %	29 / 16,4*	17/ 23,9**	12 / 11,3	5 / 1,8
GADA+ICA абс. / %	24 / 13,6*	16 / 22,5**	8 / 7,5	0

Примітка. Достовірність різниці: \* – між показниками 1 і 2 групи; \*\* – між 1a і 1б групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Для оцінки взаємозв'язку ІЛ-1β і ФНП-α був проведений кореляційний аналіз (рангова кореляція за Спірменом), коефіцієнт кореляції склав  $r = 0,56$  ( $p < 0,001$ ). Він показав наявність статистично значимої кореляції середнього ступеня між цими двома цитокінами, що підтверджує однонаправленість їх дії. Нами не знайдено кореляційного зв'язку між ФНП-α, ІМТ і показником



ОТ /ОБ у хворих на ЦД-2, хворих на ХГС з ЦД-2 та ЦД-2 без ХГС ( $r=-0,17$ ,  $p=0,08$  і  $r=-0,17$ ,  $p=0,17$  відповідно).

Прямо пропорційно з рівнем ФНП- $\alpha$  достовірно підвищується рівень неоптерину - головного цитокіну, що володіє цитотоксичною дією на ендотелій, у 98,3 % хворих 1 групи проти 41,8 % хворих 2 групи ( $p < 0,05$ ), внаслідок чого виникають умови для прогресування мікросудинних ускладнень.

Вміст протизапального цитокіну ІЛ-4 був достовірно ( $p < 0,05$ ) у 2,1 раза вищим за контроль у хворих на ХГС+ЦД-2, що можна пояснити значною вираженістю автоімунного компонента в умовах коморбідної патології (постійною циркуляцією в крові антигену вірусу та імунних комплексів, які забезпечують безперервне «напруження» імунітету) на протипагу хворим з ЦД-2, де вміст ІЛ-4 не мав вірогідних змін порівняно з групою контролю.

При вивченні рівня сироваткового ІЛ-4 найвище його значення реєструвалося у групі GADA- та ICA- позитивних хворих з поєднаною патологією ( $63,2 \pm 1,8$  пг/мл і  $54,5 \pm 1,4$  пг/мл, відповідно;  $p < 0,05$ ), а найнижче у GADA- і ICA- негативних хворих на ЦД-2 ( $15,7 \pm 1,3$  пг/мл і  $14,5 \pm 1,1$  пг/мл; відповідно;  $p < 0,05$ ).

Також зареєстровано достовірні відмінності вмісту ІЛ-4 у групі з одночасним виявленням GADA- і ICA - автоантитіл, де медіана склала 36,85 пг/мл л, тоді як у групі GADA- і ICA- негативних - 15,72 пг/мл ( $p=0,04$ )

Кореляційний аналіз (рангова кореляція за Спірменом) показав наявність статистично значимої кореляції середнього ступеня між ІЛ-4 і ІЛ-1 ( $r = 0,66$ ,  $p < 0,001$ ) і ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$  ( $r=0,54$ ,  $p < 0,001$ ), що підтверджує єдиний механізм регуляції та взаємозалежність системної і локальної дії даних цитокінів у хворих на ЦД-2 інфікованих HCV.

Підвищення рівня ІЛ-4 у групі GADA- і ICA- позитивних хворих на ЦД-2 інфікованих HCV, свідчить про участь його у механізмах активації гуморального імунітету, у тому числі в секретії автоантитіл до  $\beta$ - клітин підшлункової залози.

Вивчення залежності між вмістом прозапальних цитокінів та ступенем вірусної агресії у хворих з коморбідним станом показало, що рівень ІЛ-1 $\beta$  є високим, як у хворих з високим вірусним навантаженням ( $79,3 \pm 3,9$  пг/мл) так і у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $64,1 \pm 3,2$  пг/мл).

У системі специфічного гуморального імунітету також виявлено зміни, які були різноспрямованими у обстежених групах хворих (табл. 5.9).

Таблиця 5.9 – Показники гуморальної ланки імунітету у хворих на ХГС+ЦД-2 та ЦД-2

Показник	Група		
	Контроль (n = 30)	1 (n = 177)	2 (n = 275)
IgM (г/л)	$1,2 \pm 0,11$	$2,4 \pm 0,2^{**}$	$0,6 \pm 0,1^*$
IgG (г/л)	$12,3 \pm 0,1$	$17,6 \pm 0,3^*$	$19,1 \pm 0,2^*$

Примітка. Достовірність різниці: \* – із групою контролю; \*\* - 1 і 2 групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

У хворих з поєднанням на ХГС поєднаний з ЦД-2 зареєстровано достовірне підвищення (у 2 рази,  $p < 0,05$ ) вмісту IgM, що є результатом розвитку автоімунних процесів. Зменшення концентрації IgM у хворих з ізольованим ЦД-2 ( $0,6$  г/л проти  $1,2$  г/л у групі контролю), імовірно, пов'язано з активним його використанням у процесах формування циркулюючих імунокомплексів (ЦІК), оскільки вони є їх складовою. Збільшення вмісту IgG у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 ( $19,1 \pm 0,2$  г/л проти  $12,3 \pm 0,1$  г/л у групі контролю) свідчить про наявність хронічного запального процесу та активну участь цього класу імуноглобулінів у регуляції імунної відповіді. Адже, саме IgG, окрім активної участі в імунних реакціях, виконує регуляторну функцію - за типом зворотного зв'язку, впливає на активність інших імунологічних механізмів (гуморальних та клітинних), що зумовлює повноцінність імунної відповіді.

## Висновки

- 1 У 64,0 % хворих на ХГС виявлено достовірно високий рівень сироваткового феритину ( $168,2 \pm 22,5$  нг/моль проти  $72,8 \pm 15,2$  нг/моль;  $p < 0,01$ ), та у 56,7 % - сироваткового заліза ( $27,9 \pm 2,6$  мкмоль/л проти  $19,3 \pm 1,7$  мкмоль/л; ( $p < 0,05$ )), з переважанням у пацієнтів із підвищеною масою тіла. У хворих на ХГС із синдромом перенавантаження залізом та ПМТ встановлена знижена сироваткова концентрація адипонектину ( $38,2 \pm 2,16$  мкг/мл проти  $76,0 \pm 16,14$  мкг/мл;  $p < 0,05$ ) та підвищений рівень лептину ( $17,32 \pm 1,43$  проти  $7,03 \pm 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), що корелює із ступенем стеатозу печінки ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ). Встановлено, що хворі на ХГС із синдромом перенавантаження залізом частіше мають порушення вуглеводного обміну порівняно із пацієнтами з нормальним рівнем заліза (30,8 % і 3,7 %; відповідно ( $p = 0,03$ )), що доводить роль ВГС у патогенезі ЦД-2. У хворих на ХГС із підвищеними рівнями заліза та феритину, не залежно від трофологічного статусу, відмічено високі рівні С-пептиду ( $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л при НМТ та  $4,18 \pm 0,71$  при ПМТ ммоль/л проти контролю  $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ).
- 2 Доведено, що у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 зниження секреції С-пептиду спостерігається частіше, а ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС, шляхом ініціації автоімунних процесів, спрямованих до  $\beta$  - клітин підшлункової залози. Це підтверджено достовірно частішим виявленням автоантитіл GADA і ICA у хворих на ЦД-2 з ХГС, а ніж у хворих без ХГС (41,6 % і 5,5 % проти 16,8 % і 1,8 %;  $p < 0,001$ ) та низьким рівнем секреції С-пептиду (38,2 % та 5,0 %;  $p < 0,001$ ).
- 3 У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 встановлено пряму залежність між частотою автоантитіл GADA і ICA і ступенем вірусного навантаження ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ) та частотою автоантитіл GADA і ICA і високим вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ).

**Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Дербак М. А. Маркери аутоімунної агресії у хворих з хронічним гепатитом С поєднаним з цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „ Медицина”. – 2013. – Випуск 3 (48). – С.49-52.
2. Derbak M. A. Evaluation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes combined with chronic hepatitis C / M. A. Derbak, N. V. Rozumyk, S. V. Tsyapets // INTER MEDICAL JOURNAL. – 2014. – Vol. 1(1). – P. 28-30.
3. Дербак М. А. Клініко-патогенетична роль вірусу гепатиту С у розвиткові аутоімунних процесів підшлункової залози / М. А. Дербак // Вестник клуба Панкреатологов. – 2014. – №3(24). – С.20-23.
4. Дербак М. А. Фактори ризику виникнення цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гепатит С / М. А. Дербак, Я. В. Лазур // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті ак. Л.Т. Малої (м. Харків, 21 квітня 2016р.) / за ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х.: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», 2016. – С. 88.
5. Дербак М. А. Цитокиновий профіль та мікросудинні ускладнення у хворих з одночасним перебігом хронічного гепатиту С та цукрового діабету 2 типу / М. А. Дербак // Проблеми клінічної педіатрії. – 2016. – №1-2 (31-32). – С.86-89.
6. Дербак М. А. Зміни показників цитокинового профілю у хворих з поєднаною патологією / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, О. М. Москаль // Україна. Здоров'я нації. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (12-13 квітня 2016 року, м. Ужгород). – 2016. – № 1-2(37-38).– С.58-62.

7. Derbak M. Vírus hepatitídy C ako faktor ovplyvňujúci diabetes mellitus 2 typu / M. Derbak, N. Rozumikova // XXVI. DIABETOLOGICKÉ DNI S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU (Košice, 25-27.05.2016). – Košice (Slovenská republika): UPJŠ Lekárska fakulta v Košiciach, 2016. – S. 11.

8. Дисрегуляторні зміни в цитокіновій системі хворих з коморбідною патологією / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, О. М. Москаль, Я. В. Лазур // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією» (м. Запоріжжя, 17-18 березня 2016 р.). – м. Запоріжжя, 2014. – С.13.

## РОЗДІЛ 6

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

#### 6.1 Особливості клінічного перебігу цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гепатит С

Отримані нами дані свідчать про наявність певних особливостей клінічного перебігу ЦД-2 у хворих з ХГС. Клінічні ознаки ЦД-2 - спрага, сухість у роті, поліурія, полідипсія, ніктурія частіше спостерігались у хворих з поєднаною патологією, а ніж з ізольованим ЦД-2.

У хворих на ХГС+ЦД-2 частіше, а ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС спостерігалась лабільність перебігу захворювання зі схильністю до гіпоглікемій (у 2,6 рази,  $p < 0,05$ ), резистентності до пероральних цукрознижувальних засобів і кетоацидозу (у 3,1 рази,  $p < 0,05$ ). Крім того, у більшості пацієнтів із ХГС поєднаним з ЦД -2, реєструвалась декомпенсація або субкомпенсація ЦД 2-го типу, що підтверджувалось підвищенням рівня глікемії натще до  $8,5 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), постпрандіальної — до  $15,1 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) -  $7,90 \pm 0,34$  % ( $p < 0,05$ ) за наявності глюкозурії у 145 хворих (81,9 %) ( $p < 0,01$ ) і мінімальної ацетонурії у 37 хворого (20,9 %) ( $p < 0,01$ ) проти хворих на ЦД-2 без ХГС.

Аналіз отриманих результатів показав, що хворі 1-ої і 2-ої груп відрізнялися за ступенем тяжкості ЦД-2. Встановлено, що важкий ступінь ЦД-2 у 1,9 рази частіше мали хворі на ХГС (49,7 %), а ніж без вірусу (26,5 %) ( $p < 0,001$ ), легкий - відповідно частіше мали хворі на ЦД-2 без ХГС, а ніж з ХГС ( 34,6 % проти 11,3 %;  $p < 0,05$ ). У групі з високою вірусною активністю важкий ступінь ЦД-2 мали 64,8 % хворих, проти 39,6 % у групі з низькою вірусною активністю ( $p < 0,01$ ). Тобто, рівень реплікативної активності HCV

суттєво впливав на клінічний перебіг ЦД-2, обтяжуючи його. Отже, стає очевидним той факт, що існує суттєвий взаємозв'язок між реплікативною активністю HCV та ступенем тяжкості ЦД 2 типу.

Перебіг ЦД-2 ґрунтується на численних порушеннях метаболічних процесів, на які впливає ряд факторів. Тому, при вивченні особливостей перебігу ЦД-2 ми аналізували показники вуглеводного обміну порівнюючи їх у хворих з ХГС та без нього в залежності від трофологічного статусу. У рамках даного дослідження, був проведений комплексний аналіз стану вуглеводного обміну за результатами рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>), що специфічно характеризує компенсацію та ступінь важкості ЦД-2, рівня глікемії натще, постпрандіальної глікемії та глюкозурії.

З метою уточнення ступеня компенсації та важкості перебігу ЦД-2 у хворих з різною масою тіла проводилося визначення середнього добового вмісту ГКН, розрахунок індексу інсулінорезистентності - HOMA IR, а також визначення рівня HbA<sub>1c</sub>.

Встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня середнього добового вмісту ГКН у хворих 1-а та 2-а груп порівняно з групою контролю. Проводячи паралель порівняння показників, ми відмітили, що рівень ГКН був достовірно більший у 2-а групі та максимально високий у пацієнтів 1-а групи порівняно з показниками 3-а групи ( $9,2 \pm 0,21$  ммоль/л проти  $4,75 \pm 0,07$  ммоль/л;  $p < 0,05$ , та  $8,65 \pm 0,37$  ммоль/л проти  $4,75 \pm 0,07$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), але при порівнянні 1-а та 2-а груп достовірність між ними не виявлена ( $9,2 \pm 0,21$  ммоль/л та  $8,65 \pm 0,37$  ммоль/л;  $p > 0,05$ ).

Аналізуючи показники HOMA IR, ми відмітили достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення цього показника у 1-а та 2-а групах порівняно з 3-а та групою контролю. Дисперсійний аналіз виявив достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю показника при порівнянні 1-а з 2-а та 3-а групами з максимальним зростанням HOMA IR в 1-а групі ( $5,67 \pm 0,53$  проти  $3,04 \pm 0,27$  та  $2,2 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ).

Порівняння показників HbA1c дозволило встановити, що у хворих 1-а групи мало місце його підвищення у 1,3 раза у порівнянні з групою 2-а та у 4,2 раза з групою контролю ( $9,26 \pm 0,22$  % проти  $7,05 \pm 0,12$  % та  $2,2 \pm 0,26$  % відповідно;  $p < 0,05$ ) (табл. 6 1).

Таблиця 6.1 – Показники вуглеводного обміну у хворих на ХГС, ЦД-2 та ХГС+ЦД-2 з нормальною масою тіла

Показник	Група			
	Контроль-на (n=30)	1-а: ЦД-2+ ХГС+ НМТ (n=47)	2-а: ЦД-2 + НМТ (n=80)	3-а: ХГС + НМТ (n=115)
ГКН (ммоль/л)	$4,75 \pm 0,07$	$9,2 \pm 0,21^{****}$	$8,65 \pm 0,37^{****}$	$4,95 \pm 0,12$
НОМА IR	$1,82 \pm 0,08$	$5,67 \pm 0,53^{******}$	$3,04 \pm 0,27^*$	$2,2 \pm 0,26$
HbA1c (%)	$4,65 \pm 0,08$	$9,26 \pm 0,22^{***}$	$7,05 \pm 0,12^{****}$	$4,83 \pm 0,14$
C-пептид	$1,45 \pm 0,17$	$0,93 \pm 0,02^{*****}$	$6,03 \pm 0,05^{****}$	$3,25 \pm 0,54^*$

Примітка. Достовірність різниці: \* – з контролем; \*\* – між показниками 1а та 2а груп; \*\*\* - з 3а групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05-0,001$ ).

Отже, поєднання ХГС та ЦД-2 у хворих з НМТ супроводжувалось наявністю незадовільних показників короткострокового вуглеводного контролю, на які імовірно впливало додаткове ураження печінки ВГС.

Проводячи оцінку глікемічного контролю у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС з ПМТ варто зауважити, що зареєстровано достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня середнього добового вмісту ГКН у хворих 1-б та 2-б груп у порівнянні з 3-б групою та групою контролю ( $9,4 \pm 0,71$  ммоль/л проти  $5,25 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) та ( $8,14 \pm 0,25$  ммоль/л проти  $5,25 \pm 0,14$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ). Проводячи паралель між порівнюваними показниками, ми відмітили, що рівень ГКН був достовірно ( $p < 0,05$ ) вищий у 2-б групі та максимально високий ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1-б групи порівняно з показниками 3-б групи,



але при порівнянні 1-б та 2-б груп достовірність не виявлена ( $9,4\pm 0,71$  ммоль/л та  $8,14\pm 0,25$  ммоль/л;  $p>0,05$ ).

Аналізуючи показники НОМА IR, відмічено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення цього показника у 1-б та 2-б групах порівняно з 3-б та групою контролю. Дисперсійний аналіз виявив достовірну ( $p<0,05$ ) різницю показника при порівнянні 1-б з 2-б та 3-б групами з максимальним зростанням НОМА IR в 1-б групі ( $6,01\pm 0,27$  проти  $4,76\pm 0,34$  та  $3,75\pm 0,26$  відповідно;  $p<0,05$ ). У хворих на ХГС без ЦД-2 з ПМТ також виявлено тенденцію до збільшення показника НОМА IR порівняно з групою контролю ( $3,75\pm 0,26$  проти  $1,82\pm 0,08$ ;  $p<0,05$ ), що обумовлено імовірно надмірною вагою. У хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС з ПМТ спостерігалось достовірне ( $p<0,05$ ) зростання показників HbA1c у порівнянні з групою контролю та хворими на ЦД-2 без ХГС і хворими на ХГС. Зокрема, виявлено збільшення HbA1c у 1-б та 2-б групах хворих, яке вірогідно ( $p<0,05$ ) відрізнялось від показників хворих 3-б групи та найвищим було у 1-б групі (табл.6.2).

Таблиця 6.2 – Показники вуглеводного обміну у хворих з ПМТ

Показник	Група			
	Контрольна група (n=30)	1-б: ЦД-2+ ХГС+ ПМТ (n=130)	2-б: ЦД-2 + ПМТ (n=195)	3-б: ХГС + ПМТ (n=35)
ГКН (ммоль/л)	$4,75\pm 0,07$	$9,4\pm 0,71_{***}^{**}$	$8,14\pm 0,25_{***}^*$	$5,25\pm 0,14$
НОМА IR	$1,82\pm 0,08$	$6,01\pm 0,27_{***}^{**}$	$4,76\pm 0,34$	$3,75\pm 0,26^*$
HbA1c (%)	$4,65\pm 0,08$	$9,42\pm 0,12_{*****}$	$7,12\pm 0,11_{***}$	$5,14\pm 0,14$
С-пептид	$1,45\pm 0,17$	$0,91\pm 0,02_{*****}$	$6,4\pm 0,04_{***}^{**}$	$4,05\pm 0,62^*$

Примітка. Достовірність різниці: \* – з контролем; \*\* – між показниками 1б та 2б груп; \*\*\* - з 3б групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p<0,05$ ).

Отже, поєднання ХГС та ЦД-2 супроводжувалось максимально незадовільними показниками короткострокового вуглеводного контролю у хворих з ПМТ.

Комплексний аналіз рівнів HbA<sub>1c</sub>, що характеризує компенсацію ЦД показав, що у 1-ій та 2-ій групах переважна більшість хворих була з субкомпенсованим ЦД-2 (73,4 % та 79,3 % відповідно) Субкомпенсація вуглеводного обміну - типова особливість метаболізму у хворих з поєднаним перебігом ЦД-2 та ХГС (табл. 6 3).

Таблиця 6.3 – Ступінь тяжкості та стан компенсації ЦД-2 у хворих різних груп у залежності від вірусного навантаження

Група	Ступінь тяжкості ЦД-2 (абс./ %)			Стан компенсації вуглеводного обміну (абс./ %)		
	Легкий	Середній	Тяжкий	Компен- сований (HbA <sub>1c</sub> 6,0 - 6,5 %)	Субком- пенсован- ий (HbA <sub>1c</sub> 6,6-7,0 %)	Декомпен- сований (HbA <sub>1c</sub> > 7,0 %)
1 (n=177)	20 / 11,3 <sup>*</sup>	69 / 39,0	88/49,7 <sup>*</sup>	7 / 4,0 <sup>*</sup>	130 / 73,4	40 / 22,6 <sup>*</sup>
1a (n=71)	0	25 / 35,2	46/64,8 <sup>**</sup>	0	54/ 76,0	17/ 24,0
1б (n=106)	19/ 17,9	45/ 42,5	42/ 39,6	7/ 6,6	76/ 71,7	23/21,7
2 (n=275)	95/ 34,6	107/ 38,9	73/ 26,5	23/ 8,3	218/ 79,3	34/ 12,4

Примітка. Достовірність різниці: \* – між показниками 1 і 2 груп; \*\* – між показниками 1a та 2a груп (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, p<0,05-0,001).

Достовірну різницю відмічено між кількістю хворих з повною компенсацією та декомпенсацією вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2 з ХГС та без ХГС. Так, декомпенсований перебіг ЦД-2 мали 22,6 % осіб з ХГС, що достовірно перевищує цей показник у хворих без ХГС, де таких хворих було 12,4 % ( $p < 0,05$ ). Також, серед хворих на ХГС та одночасним ЦД-2 порівняно з хворими на ЦД-2 без ХГС, у 2 рази було менше хворих з повною компенсацією вуглеводного обміну (4,0 % проти 8,3 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Наявність ХГС сприяла порушенню вуглеводного балансу.

Вивчення впливу вірусного навантаження на ступінь компенсації вуглеводного обміну показало, що 24,0 % хворих з високим вірусним навантаженням мали декомпенсований вуглеводний обмін, порівняно з хворими з низькою вірусною активністю, де цей показник склав 21,7 % ( $p > 0,05$ ). Тобто ступінь вірусного навантаження на компенсацію вуглеводного обміну не впливає.

Доведено, що порушення вуглеводного обміну спостерігалось у всіх хворих на ЦД-2, але найгірше досягнення його компенсації мало місце у пацієнтів 1-б групи із ХГС у поєднанні з ЦД-2, що було пов'язано з додатковим ураженням печінки та прогресуванням ЦД-2. Суттєві зміни вуглеводного обміну встановлено у хворих з підвищеною масою тіла при даній коморбідній патології.

Провівши всебічний аналіз, можна дійти висновку, що ВГС має істотний вплив на клінічний перебіг ЦД-2.

## **6.2 Характеристика пізніх діабетичних ускладнень у хворих на хронічний гепатит С**

При вивченні діабетичних ускладнень у всіх хворих на ЦД-2 встановлено, що найбільш часто реєструється діабетична полінейропатія (ДПНП) - у 89,9 % осіб, діабетична ретинопатія (ДР) - у 37,5 %, діабетична нефропатія (ДН) - у 30,6 %, синдром "діабетичної стопи" (ДС) – у 7,9%,

гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) та інфаркт міокарда (ІМ) - у 6,6 % та 7,9 % випадків відповідно.

В 1 групі хворих (інфіковані HCV) поширеність усіх діабетичних ускладнень була дещо вище, а ніж у групі 2 – (неінфіковані хворі). Але різниця не в усіх діабетичних ускладненнях сягала статистичної значимості ( $p > 0,05$ ).

Не виявлено статистично значимих відмінностей за частотою макроангіопатій – ГПМК та ГІМ між хворими першої та другої груп. Відсутність значного впливу ХГС на перебіг макроангіопатій (ГПМК і ГІМ) підтверджують отримані нами раніше дані про особливості порушень ліпідного обміну у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС, де встановлено менш виражене підвищення концентрації тригліцеридів і ЛПНЩ, ніж у хворих тільки з ЦД-2.

ДПНП у хворих першої групи діагностувалася у 56,0 % (99 з 177), а другої - у 41,8 % (115 із 275), а ДР була виявлена у 34,5 % (в 61 із 177) осіб першої групи та у 22,2 % (в 61 з 275) хворих другої групи ( $p > 0,05$ ). Достовірної різниці у частоті виникнення цих двох ускладнень у хворих на ЦД 2 типу з ХГС та без нього не виявлено.

Цікавими є дані щодо частоти ДР у хворих на ЦД-2 з різним ступенем вірусного навантаження. Так, вірогідно частіше це ускладнення спостерігалось у підгрупі хворих з високим вірусним навантаженням, ніж з низьким (54,9 % проти 21,7 %;  $p < 0,01$ ). У хворих з низьким вірусним навантаженням ДР реєструється майже з однаковою частотою, що і у хворих без ХГС (21,7 % проти 22,2 %;  $p > 0,05$ ).

Оцінюючи дані про поширеність ДН встановлено, що у 1 групі це ускладнення спостерігалось у 52,8 % (у 92 з 177) хворих, з переважанням кількості таких у 1а підгрупі (з високим вірусним навантаженням) - 77,5 % (55 із 71) осіб, на противагу хворим 2-ої групи, де ДН виявлено у 29,5 % (81 із 275) ( $p < 0,001$ ). Розподіл за стадіями ДН у 1 групі хворих був наступним: 1 стадія відмічена у 10,7 % (19) хворих, 2 стадія - у 16,4 % (29) та 3 стадія - у

24,8 % (44) хворих. Не мали ДН 48,0 % (85) хворих 1-ої групи. У хворих 2-ої групи 1 стадія ДН реєструвалася в 14,9 % (41), 2 стадія - в 10,9 % (30) та 3 стадія - в 3,6 % (10). Не мали ДН 70,5 % (194) хворих цієї групи. Таким чином, у хворих на ХГС з ЦД-2 частіше реєструються 2 та 3 стадія ДН (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Частота пізніх діабетичних ускладнень у хворих на ХГС поєднаний з ЦД 2 типу у залежності від вірусної реплікації

Група	Ускладнення (абс./ %)					
	ДПНП	ДР	ДН	ДС	ІМ	ГПМК
1 (n=177)	99 / 56,0	61 / 34,5*	92 / 52,0*	30 / 16,9*	7 / 3,9	6 / 3,4
1a (n=71)	41 / 57,7	39/54,9**	55/ 77,5**	22/31,0**	4 / 5,6	2 / 2,8
1б (n=106)	59 / 55,7	23 / 21,7	37 / 34,9	8 / 7,5	3 / 2,8	4 / 3,8
2 (n=275)	115 / 41,8	61 / 22,2	81 / 29,5	13 / 4,7	18 / 6,5	15/ 5,4

Примітка. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із показником групи 2; \*\* – між показниками 1-а та 2-а груп, (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

Характеризуючи частоту ДС необхідно зазначити, що у хворих першої групи цей синдром формувався у 3,6 разів частіше, ніж у хворих другої групи - 16,9 % (30 з 177), проти 4,7 % (13 з 275) хворих відповідно ( $p < 0,01$ ). Вірогідно частіше ( $p < 0,01$ ) це ускладнення спостерігалось у хворих з високим вірусним навантаженням, ніж з низьким - 31,0 % (22 із 71) проти 7,5 % (8 із 106) випадків.

За часом настання ДС отримані наступні результати: при тривалості ЦД-2 до 5 років у HCV - інфікованих частка хворих, що не мали ДС склала 94,9 %, у неінфікованих – 98,2 % ( $p > 0,05$ ), до 10 років – 90,4 % і 95,6 % ( $p$

>0,05), більше 10 років - 76,3 % і 92,4 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Отже, з тривалістю ХГС більше 10 років у хворих на ЦД-2 збільшується імовірність формування ДС (рис.6.1).

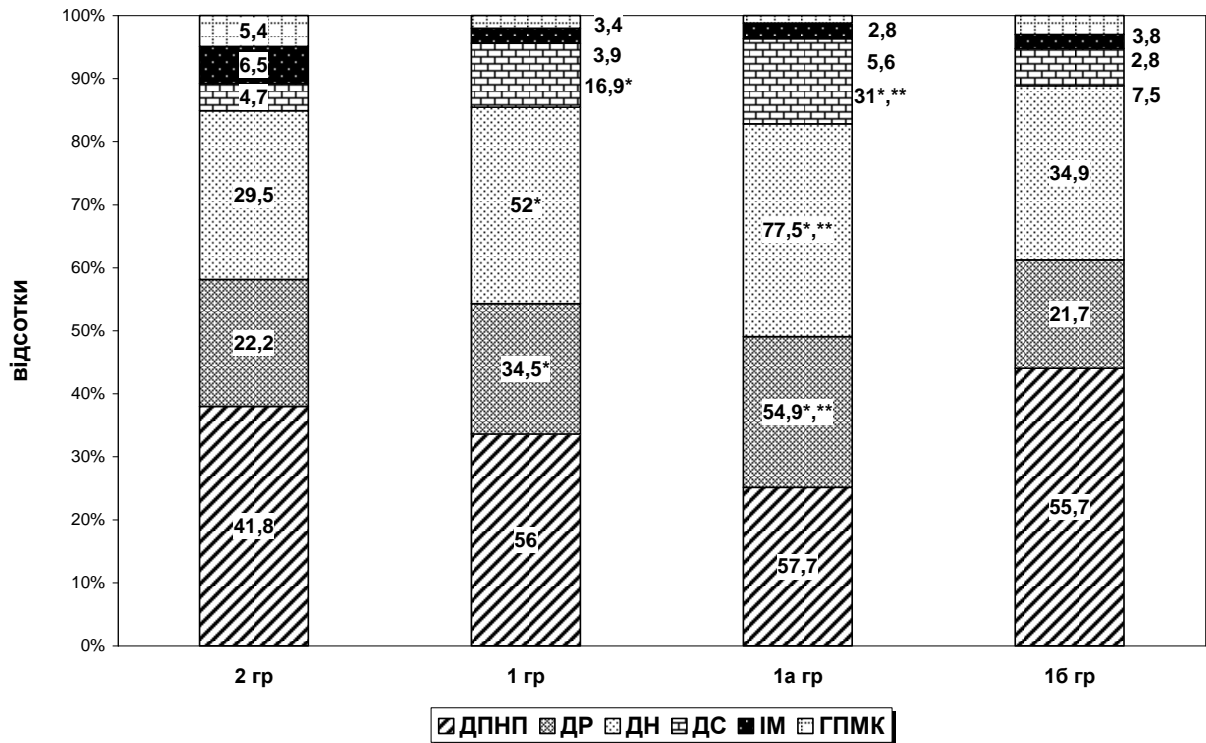


Рисунок 6.1 – Частота пізніх діабетичних ускладнень у хворих на ХГС. Достовірність різниці: \* – у порівнянні із показником групи 2; \*\* – між показниками 1-а та 2-а груп, (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи отримані дані встановлено, що у хворих на ХГС з ЦД-2 частіше, а ніж у хворих без вірусу спостерігаються ДН та синдром ДС (52,0 % і 29,5 % проти 16,9 % і 4,7 %, відповідно;  $p < 0,01$ ). Та більшу їх частоту виявлено у хворих з одночасно високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокінів.

У той же час частота деяких ускладнень у хворих з низьким вірусним навантаженням майже не відрізняється від частоти ускладнень у хворих без

вірусу. Це, насамперед, ДР (21,7 % проти 22,2 %;  $p > 0,05$ ), ДПНП (55,7 % проти 41,8 %;  $p > 0,05$ ) та ДН (34,9 % проти 29,5 %;  $p > 0,05$ ) (табл.6.5).

Таблиця 6.5 – Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, частотою діабетичних ускладнень та частотою підвищення рівнів цитокінів у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2

Група	Кількість хворих з підвищеними рівнями цитокінів абс./ %					Мікросудинні ускладнення абс./ %		
	Неопте-рин	ФНП- $\alpha$	ІЛ-1 $\beta$	ІЛ-4	ІЛ-10	ДР	ДН	ДС
1 (n=177)	174/ 98,3	177/ 100	159/ 89,8*	134/ 75,7*	130/ 73,4*	61/ 34,5	92/ 52,0*	30/ 16,9*
1а (n=71)	68/ 95,8	68/ 95,8	65/ 91,5**	61/ 85,9**	62/ 87,3**	39/ 54,9**	55/ 77,5**	22/ 31**
1б (n=106)	68/ 64,2	99/ 93,4	68/ 64,2	63/ 59,4	63/ 59,4	23/ 21,7	37/ 34,9	8/ 7,5
2 (n=275)	115/ 41,8	178/ 64,7	165/ 60	128/ 46,5	132/ 48	61/ 22,2	81/ 29,5	13/ 4,7

Примітка. Достовірність різниці: \* – у порівнянні з групою 2; \*\* – між показниками 1-а та 1-б груп, (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

При вивченні частоти розвитку діабетичних ускладнень залежно від рівнів цитокінів було з'ясовано, що у хворих на ЦД-2 з ХГС всі мікросудинні ускладнення супроводжуються підвищеними рівнями ФНП- $\alpha$  та неоптерину. Це свідчить про багатофункціональність прозапальних цитокінів та їх ключову роль у розвитку та прогресуванні діабетичних ушкоджень.

Активация прозапальних цитокінів, що володіють цитотоксичною дією на ендотелій, посилює запалення, зумовлюючи осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого виникають умови для прогресування синдрому

"діабетична стопа". При цьому, показники протизапальних цитокінів, ІЛ-4 та ІЛ-10, залишаються на низькому рівні, що дає можливість прозапальним цитокінам стимулювати судинне запалення.

Виявлено, що у всіх хворих із діабетичними ускладненнями реєструються підвищені рівні ФНП- $\alpha$  та майже у всіх – неоптерину. Другим за частотою є підвищення ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ЦД-2 з ХГС, що супроводжується більш частим розвитком макросудинних ускладнень та ДР (табл. 6.6).

Таблиця 6.6 – Кількість хворих із підвищеними рівнями цитокінів при різних діабетичних ускладненнях у 1 групі

Група	Цитокіни (абс./ %)				
	Неоптерин	ФНП- $\alpha$	ІЛ-1 $\beta$	ІЛ-4	ІЛ-10
а n=99	99 / 100	99 / 100	95 / 96,0	92 / 93,0	90 / 90,9
б n=61	59 / 96,7	61 / 100	61 / 100	50 / 84,8	54 / 91,5
в n=92	89 / 96,7	92 / 100	85 / 92,4	55 / 61,8	82 / 92,1
г n=30	30 / 100	30 / 100	28 / 93,3	25 / 83,3	26 / 86,7
д n=7	7 / 100	7 / 100	7 / 100	5 / 71,4	6 / 85,7
е n=6	6 / 100	6 / 100	6 / 100	4 / 66,7	5 / 83,3

Примітки: а - діабетична полінейропатія; б - діабетична ретинопатія; в - діабетична нефропатія; г - діабетична стопа; д - інфаркт міокарда; е - гостре порушення мозкового кровообігу;



У хворих на ЦД-2 без ХГС такої закономірності не прослідковувалося (табл.6.7).

Таблиця 6.7 – Кількість хворих із підвищеними рівнями цитокінів при різних діабетичних ускладненнях у 2 групі

Ускладнення	Цитокіни (абс./ %)				
	Неоптерин	ФНП- $\alpha$	ІЛ-1 $\beta$	ІЛ-4	ІЛ-10
а n=115	80 / 69,6	90 / 78,3	92 / 80,0	88 / 76,5	90 / 78,3
б n=61	45 / 73,8	52 / 85,2	57 / 93,4	56 / 91,8	57 / 93,4
в n=81	65 / 96,7	80 / 100	75 / 92,6	72 / 88,9	70 / 86,4
г n=13	10 / 76,9	13 / 100	10 / 76,9	11 / 84,6	9 / 69,2
д n=18	12 / 66,7	16 / 88,9	17 / 94,4	15 / 83,3	13 / 72,2
е n=5	10 / 66,7	12 / 80,0	14 / 93,3	12 / 80,0	10 / 66,7

Примітки: а- діабетична полінейропатія; б - діабетична ретинопатія; в - діабетична нефропатія; г- діабетична стопа; д - інфаркт міокарда; е - гостре порушення мозкового кровообігу.

Встановлено, що прогресуючий перебіг діабетичних ангіопатій мали 76,6 % хворих на ЦД-2 з ХГС з високими рівнями прозапальних цитокінів.

### **Висновки.**

У 49,7 % хворих на ХГС виявлено важку форму ЦД-2, яка супроводжується наявністю пізніх діабетичних ускладнень. Доведено, що реплікація HCV є фактором прогресування ДН та ДС. У хворих на ЦД-2 з

НСV-інфекцією частіше, а ніж у хворих без вірусу спостерігалися ДН та синдром "ДС". У групі інфікованих ДН спостерігається у 52,0 % та ДС у 16,9 %, з переважанням у хворих з ВВН (ДН -77,5 % проти 34,9 % та ДС – 31 % проти 7,5 % відповідно;  $p < 0,001$ ). У хворих на ЦД-2 без ХГС ці ускладнення виявлено у 29,5 % та 4,7 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Більша частота мікросудинних ускладнень цукрового діабету у хворих з НCV-інфекцією, ніж у осіб без неї, зумовлена прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку, яка первинно зазнала негативної дії гіперглікемії. Висока вірусна активність посилює існуючий дисбаланс цитокінової ланки імунної системи. Активація прозапальних цитокінів, при низьких рівнях протизапальних, стимулює судинне запалення та осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого виникають умови для прогресування мікросудинних ускладнень цукрового діабету.

Сукупність дисрегуляторних змін у цитокіновій ланці імунної системи зумовлює прогресування цукрового діабету, внаслідок чого погіршуються показники результатів лікування та якість життя хворого.

Отже, НCV-інфекція, у міру свого прогресування, погіршує клінічний перебіг ЦД 2 типу, сприяючи посиленню судинного запалення та формуванню діабетичних ускладнень. Це, в свою чергу, веде до масивного вироблення ІЛ-1 $\beta$ , який здатний викликати деструкцію  $\beta$ -клітин острівкового апарату підшлункової залози, та призвести до інсулінової недостатності. Тому, залишається невирішеним завдання підбору препаратів, які б позитивно впливали як на стан вірусного навантаження, так і брали участь у профілактиці прогресування цукрового діабету.

#### **Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1.Дербак М. А. Пізні діабетичні ускладнення у хворих на цукровий діабет з НCV-інфекцією / М. А. Дербак // Гастроентерологія. –№3 (49).– 2013.– С.60 - 63.

2. Дербак М. А. Особенности течения сахарного диабета 2 типа у больных с хроническим гепатитом С / М. А. Дербак, Н. Й. Потоки // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2013. – №2 (06). – С.12-20.
3. Дербак М. А. Влияние вируса гепатита С на формирование поздних диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак // Проблемы гастроэнтерологии . – Душанбе . – 2013. – №1 (46). – С.21-26.
4. Дербак М. А. Особенности диабетических осложнений у больных инфицированных вирусом гепатита С / М. А. Дербак, П. А. Болдижар // Хирургия. – Баку. – 2013. – №3 (35). – С. 16-19.
5. Дербак М. А. Фактори, що впливають на перебіг цукрового діабету 2 типу // Громадська організація «Південна фундація медицини» / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, О. Ю. Кочмарь // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції « Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі». Одеса, 05-06 липня 2013 р. – Одеса: ГО «Південна фундація медицини». – С.29-34.
6. Дербак М. А. Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, рівнем цитокінів та частотою мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу / М. А. Дербак, Н. В. Розумик // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Випуск 4, том 2 (105). – С.89-93.
7. Течение сахарного диабета у больных с вирусом гепатита С / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Н. И. Брич, Й. И. Пичкарь, О.М. Крафчик // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 13-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 11- 12 марта 2013 г.). – 2013. – №1. – С.М8 - М9.
8. Дисбаланс активности цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническим гепатитом С / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, О. Н. Москаль // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Тезисы 14-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в XXI веке» - 18-ой

Северо-Западной научной конференции «Санкт-Петербург -Фармакотерапия -2014» - 8-го Санкт-Петербургского гепатологического конгресса (Санкт-Петербург, 11-12 марта 2014г.). – 2014. – (выпуск 102) № 2.– С.70.

9.Дербак М. А. Хронічний гепатит С та стеатоз печінки / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, Я. В. Лазур // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць ІХ міжнародної міждисциплінарної наук.- практ. конференції / за ред. Т.М. Ганича. – Ужгород: 2016. – С.212-214.

## РОЗДІЛ 7

### ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

При плануванні лікувальних заходів ХГС у хворих із ЦД 2 типу нами враховано наявність метаболічних факторів, ступінь важкості та рівень компенсації ЦД-2, наявність діабетичних ускладнень та основних клініко-лабораторних синдромів. Тому, для вивчення ефективності ПВТ було відібрано 58 хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2. У залежності від призначеної терапії хворі були розділені на дві групи та позначені як: 1а група (n=32) – пацієнти, що одержували тільки ПВТ у стандартних дозах і 1б група (n=26) – ПВТ + терапія «супроводу». Враховуючи ступінь компенсації ЦД-2, велику кількість супутніх захворювань, та високу імовірність виникнення побічних ефектів ПВТ 98 хворим на ХГС були призначені тільки гепатопротекторні схеми лікування (таблиця 7.1).

Таблиця 7.1 – Розподіл хворих на групи у залежності від проведеного лікування

ПВТ	ПВТ + терапія «супроводу»	Гепатопротекторна терапія (n=98)		
		адеметіонін	УДХК	адеметіонін + УДХК
1а гр. n=32	1б гр. n=26	I гр. n=30	II гр. n=32	III гр. n=36

#### 7.1 Результати проведення противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом 2 типу

У результаті проведеної ПВТ у 58 хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 швидка вірусологічна відповідь (ШВВ) повна отримана в 14,3 % (5) хворих

1а групи, і 34,6 % (9) - 1б. Зменшення вірусного навантаження на  $\geq 2 \log_{10}$  через 4 тижні лікування зареєстровано у 12,5 % (4) осіб, та у 23,1 % (6) пацієнтів відповідно.

Ранню вірусологічну відповідь (РВВ) повну встановлено у 53,1 % (17) хворих 1а групи та 69,2 % (18) хворих 1б групи відповідно.

Оцінюючи безпосередню вірусологічну відповідь (БВВ) через 48 тижнів від початку терапії у 1а групі хворих встановлено, що повна елімінація HCV РНК досягнута у 12 (37,5 %) із 32 пацієнтів. У 1б групі хворих через 48 тижнів від початку терапії повну елімінацію HCV РНК виявлено у 16 із 26 пацієнтів (61,5 %). Вірусологічний прорив не зареєстровано у жодного пацієнта та 2 пацієнти на 25-му і 26-му тижні відмовилися від лікування.

При оцінці стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) у 1а групи хворих на контроль лікування з'явилося 91,6 % пацієнтів (11 з 12 хворих). Повна елімінація HCV РНК досягнута у 81,8 % (9 із 11) пацієнтів. У двох пацієнтів зареєстрований вірусологічний рецидив 18,2 %. У 1б групі на контроль через 6 місяців з'явилися усі хворі, які досягли БВВ. Вірусологічний рецидив зареєстровано у 6,2 % та повну елімінацію HCV РНК досягнуто у 93,8 % пацієнтів.

У 1б групі на контроль через 6 місяців з'явилися усі 16 хворих, які довели терапію до кінця і отримали БВВ. Повна елімінація HCV РНК, тобто СВВ досягнуто у 15 із 16 (93,8 %) пацієнтів. Вірусологічний рецидив зареєстровано у одного пацієнта (6,2 %).

У 15 (46,9 %) хворих 1а групи та 8 (30,8 %) 1б групи після 12 тижня лікування вірусне навантаження залишалось без змін і тому терапію у них було припинено. Ці пацієнти продовжували отримувати тільки гепатопротекторну терапію та були вилучені із подальших досліджень.

При розподілі пацієнтів у середині груп варто відмітити, що після досягнення РВВ у 2 хворих 1а групи з 1 генотипом відмічено вірусологічний прорив на відміну від 1б групи, де вірусологічного прорива не зареєстровано у жодного пацієнта (табл.7.2).

Таблиця 7.2 – Порівняльна характеристика ефективності стандартної ПВТ з «терапією супроводу» у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2.

Показник ефективності ПВТ		1 а група			1 б група		
		1 геноти п (n=25)	не «1» генотип (n=7)	всього (n=32)	1 геноти п (n=20)	не «1» геноти п (n=6)	всього (n=26)
ШВВ (повна)	абс.	3	2	5	5	4	9
	%	12,0	28,6	14,3	25,0*	66,7	34,6*
ШВВ (часткова)	абс.	3	1	4	5	1	6
	%	12,0	14,3	12,5	25,0*	16,7	23,1
РВВ (повна)	абс.	11	6	17	13	5	18
	%	44,0	85,7	53,1	65,0*	83,3*	69,2*
БВВ	абс.	7	5	12	11	5	16
	%	28,0	28,6	37,5	55,0	83,3	61,5
СВВ	абс.	7	4	11	10	5	15
	%	24,0	57,1	34,4	50,0	83,3	57,7
Побічні ефекти ПВТ	абс.	25	7	32	5	2	7
	%	100	100	100	25,0	33,3	26,9
Побічні ефекти ПВТ, з корекцією	абс.	3	0	3	0	0	0
	%	12,0	0	9,4	0	0	0

Примітка. Достовірність різниці: \* – між ідентичним показником 1б та 1а групи (показник розрахований за двостороннім критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,001$ ).

Аналізуючи результати ефективності ПВТ в залежності від генотипу ВГС, встановлено, що частота СВВ у хворих з 1 генотипом була більше як у 2 рази вищою у хворих 1б групи, у порівнянні з хворими 1а групи (50,0 % проти 24,0 %,  $p < 0,05$ ).

При не «1» генотипі HCV у хворих 1б групи частота СВВ була у 1,4 раза вищою за таку у 1а групі (57,1 % проти 83,3 %). Тобто, у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 використання «терапії супроводу» суттєво впливало на ефективність ПВТ, з більшою частотою при 1 генотипі вірусу ( $p < 0,2$ ) (рис.7.1).

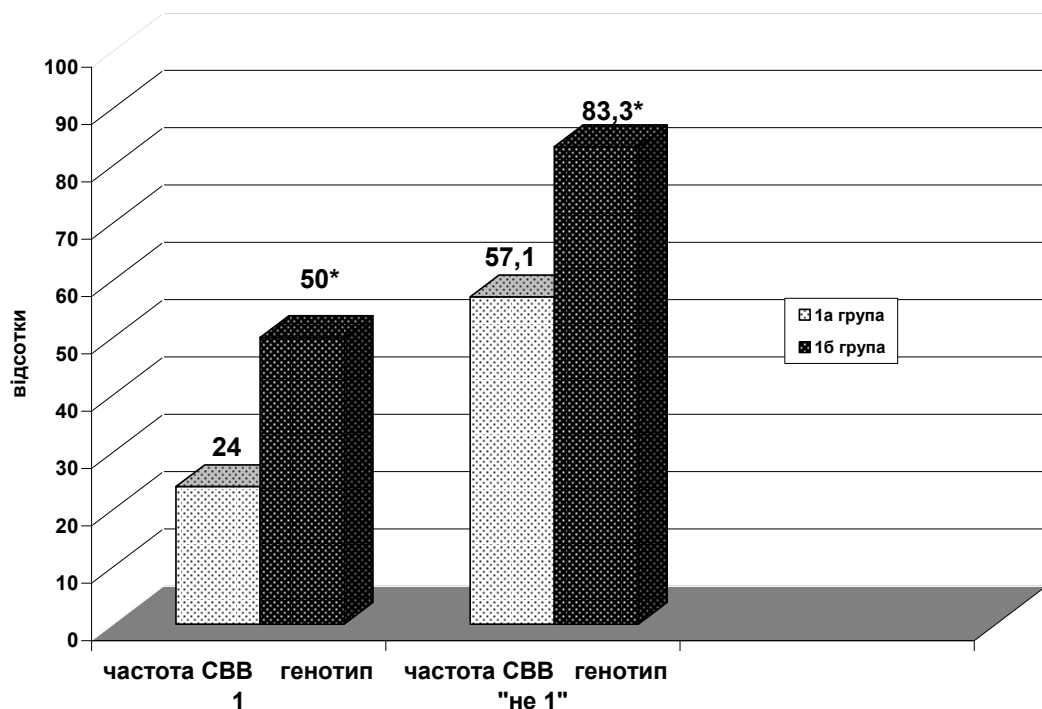


Рисунок 7.1 – Частота стійкої вірусологічної відповіді у хворих з різними генотипами ВГС (%). Достовірність різниці: \* – між показниками 1-а та 1-б груп (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Біохімічну відповідь визначали в ті ж самі терміни, що і контроль вірусологічної відповіді. Нормалізація активності АЛАТ після 4-тижневого лікування спостерігалася у 18,8 % (6) хворих 1-а групи та у 76,9 % (20)



хворих 1-б групи, 12-ти тижневого – у 53,1 % (17) та 96,2 % (25) хворих відповідно. В кінці 48-го тижня лікування у хворих, що довели ПВТ до кінця у 100 % випадків рівень АлАТ нормалізувався.

Отже, динаміка біохімічних показників на тлі використання «терапії супроводу» свідчила про її важливість, як патогенетичного засобу, в складі комплексної терапії ХГС.

У хворих з 1 генотипом ВГС, що не досягли СВВ, призначення «терапії супроводу» призводило до нормалізації рівня печінкових ферментів вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ), ніж у групі без «терапії супроводу» (рис.7.2).

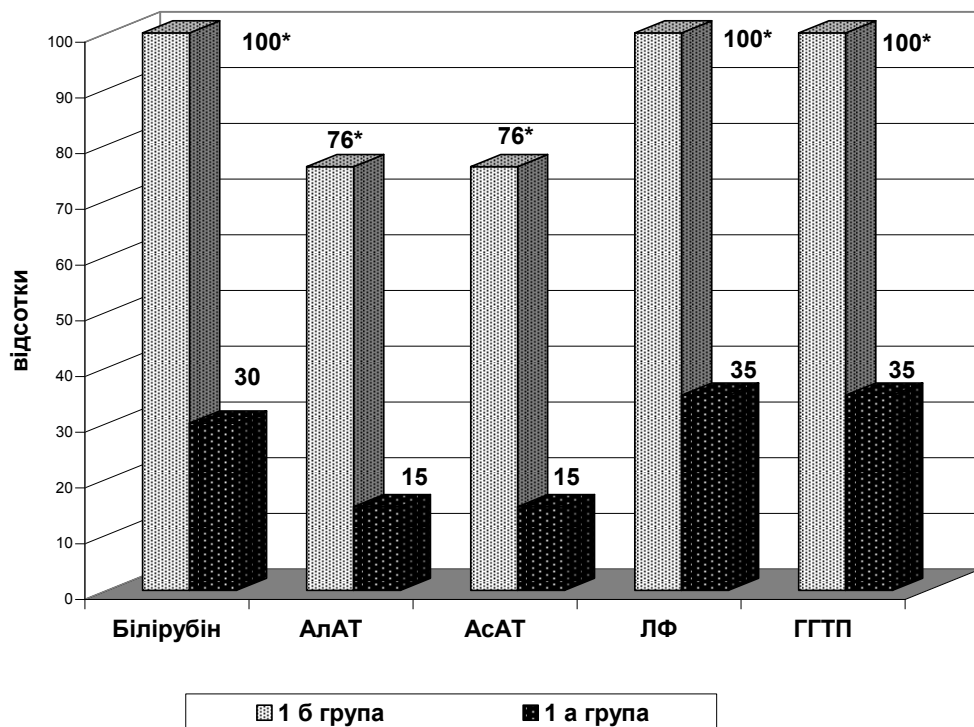


Рисунок 7.2 – Частота нормалізації біохімічних показників у хворих з 1 генотипом HCV, що не досягли СВВ. Достовірність різниці:\* – між показниками 1-а та 1-б груп (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

У хворих обох груп, які досягли СВВ, нормалізація рівнів білірубіну, АлАТ, АсАТ спостерігалася в 100,0 % не залежно від вихідних рівнів. У хворих з не «1» генотипом, частота біохімічної відповіді була вищою у групі 1б, а ніж у групі 1а.

Так рівні загального білірубіну, АлАТ та АсАТ нормалізувались у 100,0 % хворих проти 1б групи, проти 60,0 % хворих 1а групи ( $p < 0,05$ ). За вмістом ЛФ та ГГТП статистичних відмінностей не виявлено (рис.7.3).

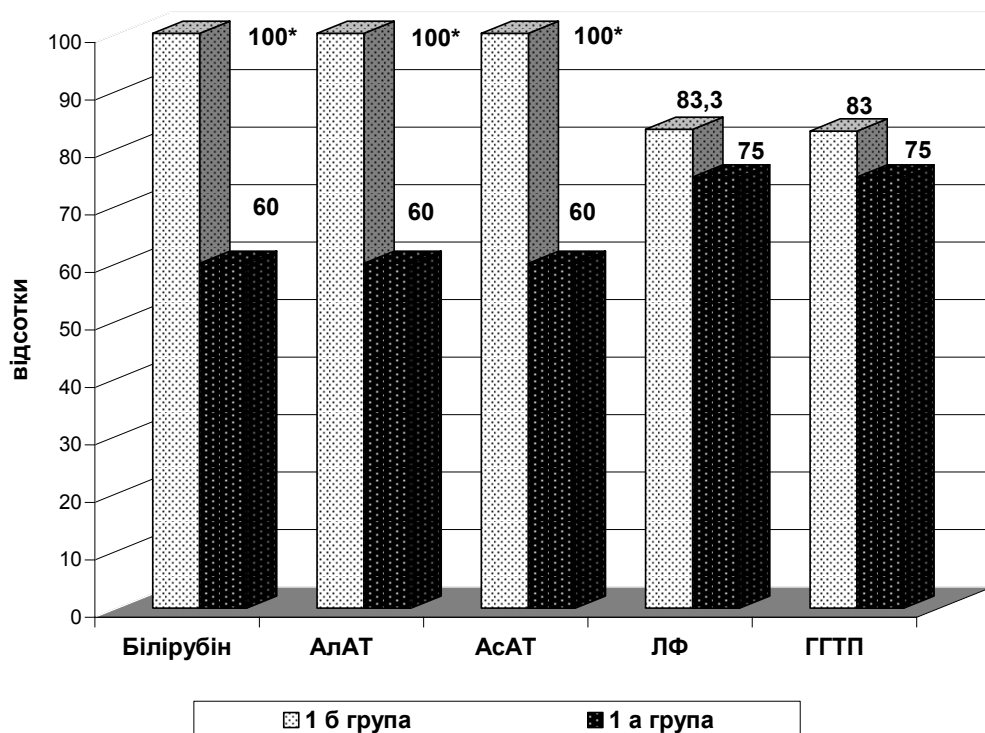


Рисунок 7.3 – Частота нормалізації біохімічних показників у хворих з «не1» генотипом ВГС. Достовірність різниці: \* – між показниками 1-а та 1-б груп (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Отримані дані свідчать про позитивний вплив поєданого використання адеметіоніну та УДХК на біохімічні показники та ступінь активності не залежно від досягнення вірусологічної відповіді. Його використання дозволяє значно знизити прояви цитолізу та холестазу у переважної більшості хворих незалежно від генотипу вірусу.

Особливий інтерес представляють дані про вплив «терапії супроводу» на наявність небажаних явищ ПВТ. Більшості хворих, що не отримували «терапію супроводу» у комплексі з ПВТ, відмічали підвищену дратівливість, плаксивість, поганий настрій, апатію, підвищену втомлюваність, порушення сну. У хворих, що отримували «терапію супроводу», вище вказані скарги спостерігались у 2 рази рідше, а саме: невротичний стан у 38,4 % (10), порушення сну у 26,9 % (7), депресія у 34,6 % (9) і порушення функції щитоподібної залози аутоімунного характеру у 3,8 % (1) осіб, що є достовірно менше, а ніж у групі 1а ( $p < 0,05$ ) (рис.7.4).

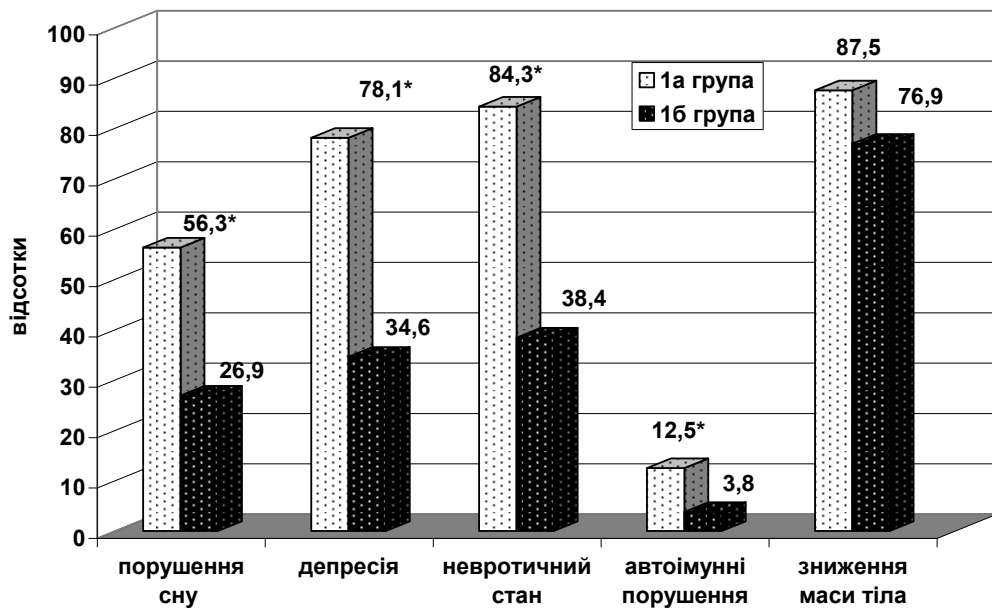


Рисунок 7.4 – Частота небажаних явищ при проведенні ПВТ. Достовірність різниці: \* – між показниками 1-а та 1-б груп (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Окрім скарг та клінічних симптомів, переносимість і безпечність ПВТ, оцінювали на підставі показників периферичної крові. Загальний аналіз крові

контролювали на етапі скринінгу, на 4, 12, 24, 36, 48-му тижнях ПВТ та через 24 тижні після закінчення ПВТ.

Початкова кількість лейкоцитів у хворих 1а групи була  $6,71 \pm 0,21 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $4,2 - 9,8 \cdot 10^9 / \text{л}$ ), нейтрофілів -  $3,28 \pm 0,29 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $1,8-7,3 \cdot 10^9 / \text{л}$ ), еритроцитів -  $4,51 \pm 0,12 \cdot 10^{12} / \text{л}$  ( $3,61-5,96 \cdot 10^{12} / \text{л}$ ), гемоглобіну -  $146,11 \pm 3,16 \text{ г/л}$  ( $121,0 - 188,0 \text{ г/л}$ ), тромбоцитів -  $238,41 \pm 10,61 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $118,11-348,31 \cdot 10^9 / \text{л}$ ) та у хворих 1б групи: лейкоцитів -  $6,52 \pm 0,19 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $4,3 - 9,7 \cdot 10^9 / \text{л}$ ), нейтрофілів -  $3,31 \pm 0,22 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $1,9-6,9 \cdot 10^9 / \text{л}$ ), еритроцитів -  $4,63 \pm 0,09 \cdot 10^{12} / \text{л}$  ( $3,65-5,85 \cdot 10^{12} / \text{л}$ ), гемоглобіну -  $142,15 \pm 2,17 \text{ г/л}$  ( $122,0-185,0 \text{ г/л}$ ), тромбоцитів -  $243,32 \pm 9,52 \cdot 10^9 / \text{л}$  ( $124,15-365,42 \cdot 10^9 / \text{л}$ ).

Аналізуючи показники білої крові встановлено, що суттєве зниження лейкоцитів та нейтрофілів крові на тлі протівірусної терапії у хворих на ХГС з ЦД-2 спостерігалось на 4-му тижні лікування та протягом всього періоду лікування було практично на одному рівні ( $3,0 \pm 0,13 - 4,31 \pm 0,13$ - лейкоцити та  $1,4 \pm 0,11 - 2,2 \pm 0,17$  нейтрофіли) у хворих обох груп.

Варто відмітити, що лейко- та нейтропенія у досліджуваних у хворих 1б групи корекції стандартних доз введення препаратів не потребувала протягом всього періоду лікування.

Водночас, необхідно підкреслити, що у двох пацієнтів 1а групи, у яких виникла лейко- і нейтропенія були зареєстровані вторинні бактеріальні ускладнення (1-прогресування синдрому «діабетичної стопи», 1- загострення хронічного пієлонефриту), які потребували корекції ПВТ.

Небажаним явищем при проведенні ПВТ була рибавірин-індукована анемія. Починаючи з 4-го тижня лікування у хворих 1а групи число еритроцитів знижувалось до  $4,03 \pm 0,08 \cdot 10^{12} / \text{л}$ , min -  $2,75 \cdot 10^{12} / \text{л}$  ( $p < 0,05$  з start) і рівень гемоглобіну до  $121,21 \pm 2,53 \text{ г/л}$ , min -  $95,2 \text{ г/л}$  ( $p < 0,05$  з start), 1б групи -  $4,25 \pm 0,12 \cdot 10^{12} / \text{л}$ , min -  $2,98 \cdot 10^{12} / \text{л}$  ( $p < 0,05$  з start) і  $124,33 \pm 1,73 \text{ г/л}$ , min -  $110,2 \text{ г/л}$  ( $p < 0,05$  з start) відповідно.

На даному етапі у хворих 1а групи у 2 осіб (6,25 %) рівень гемоглобіну знизився нижче 100 г/л, у 1 особи (3,1 %) - нижче 110, але вище 100 г/л, у 6 хворих (18,7 %) - нижче 120, але вище 110 г/л, у 11 хворих (34,4 %) нижче 130, але вище 120 г/л, у 8 осіб (25,0 %) - вище 130 г/л на противагу хворим 1б групи, де рівень гемоглобіну нижче 110 г/л не спостерігався у жодного хворого, у 5 хворих (19,2 %) - нижче 120, але вище 110 г/л, у 12 хворих (46,2 %) - нижче 130, але вище 120 г/л, у 9 осіб (34,6 %) - вище 130 г/л.

На 12-му тижні анемія прогресувала: у хворих 1а групи кількість еритроцитів знизилася ( $3,54 \pm 0,07 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 2,83 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ) ( $p < 0,05$  з start і 4 тиж.) і рівень гемоглобіну ( $115,81 \pm 2,41$  г/л,  $\text{min} - 92,0$  г/л) ( $p < 0,05$  з start і  $p < 0,05$  з 4 тиж.) порівняно з хворими 1б групи, де ці показники склали  $3,82 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 2,88 \cdot 10^{12}/\text{л}$  ( $p < 0,05$  з start і 4 тиж.) і  $118,62 \pm 2,52$  г/л,  $\text{min} - 100,0$  г/л ( $p < 0,05$  з start і  $p < 0,05$  з 4 тиж.) відповідно.

На 24-му тижні ці показники стабілізувались: у хворих 1а групи кількість еритроцитів була  $3,65 \pm 0,14 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 2,29 \cdot 10^{12}/\text{л}$  ( $p > 0,05$  з 12 тиж.), рівень гемоглобіну -  $117,54 \pm 3,13$  г/л,  $\text{min} - 92,0$  г/л ( $p > 0,05$  з 12 тиж.), а у хворих 1б групи -  $3,71 \pm 0,15 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 2,85 \cdot 10^{12}/\text{л}$  ( $p > 0,05$  з 12 тиж.), і  $119,73 \pm 3,57$  г/л,  $\text{min} - 102,0$  г/л ( $p > 0,05$  з 12 тиж.), відповідно.

Подальшого прогресування анемії не відбулося: на 36-ий тиждень у хворих 1а групи: еритроцити -  $3,77 \pm 0,21 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 3,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін -  $117,28 \pm 3,77$  г/л,  $\text{min} - 99,0$  г/л ( $p > 0,05$  з start,  $p < 0,05$  з 4, 12, 24 тиж.) і у хворих 1б групи -  $3,91 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/\text{л}$  і  $120,61 \pm 4,43$  г/л ( $p > 0,05$  з start,  $p < 0,05$  з 4, 12, 24 тиж.) відповідно, 48-ий тиждень - еритроцити -  $3,82 \pm 0,23 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 3,45 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін -  $120,86 \pm 5,22$  г/л,  $\text{min} - 102,0$  г/л ( $p > 0,05$  з start,  $p < 0,05$  з 4, 12, 24 тиж.) та  $3,97 \pm 0,26 \cdot 10^{12}/\text{л}$  і  $123,71 \pm 6,41$  г/л ( $p > 0,05$  з start,  $p < 0,05$  з 4, 12, 24 тиж.).

До кінця періоду спостереження у хворих 1б групи кількість еритроцитів ( $4,66 \pm 0,05 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ) і гемоглобіну ( $139,87 \pm 3,51$  г/л) не відрізнялися від стартової величини ( $p > 0,05$ ). У хворих 1а групи кількість

еритроцитів теж нормалізувалася ( $4,55 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ,  $\text{min} - 3,97 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ;  $p > 0,05$ ), але рівень гемоглобіну залишався дещо зниженим ( $130,65 \pm 3,44 \text{ г/л}$ ,  $\text{min} - 117,0 \text{ г/л}$ ;  $p < 0,05$ ) (табл.7.3 ).

Табл. 7.3 – Динаміка показників периферичної крові у процесі лікування у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2

Тиж- день	Гру- па	Показник				
		лейкоцити $\times 10^9 /\text{л}$	нейтрофіли $\times 10^9 /\text{л}$	еритроцити $\times 10^{12}/\text{л}$	гемоглобін г/л	тромбоцити $\times 10^9 /\text{л}$
0	1а	$6,71 \pm 0,21$	$3,28 \pm 0,29$	$4,51 \pm 0,12$	$146,11 \pm 3,16$	$238,41 \pm 10,61$
	1б	$6,52 \pm 0,19$	$3,31 \pm 0,22$	$4,63 \pm 0,09$	$142,15 \pm 2,17$	$243,32 \pm 9,52$
4	1а	$3,12 \pm 0,17$	$1,6 \pm 0,15^*$	$4,03 \pm 0,08$	$121,21 \pm 2,56$	$205,26 \pm 11,31$
	1б	$4,31 \pm 0,13$	$2,2 \pm 0,10$	$4,25 \pm 0,12$	$124,33 \pm 1,73$	$213,2 \pm 4,21$
12	1а	$3,02 \pm 0,14^*$	$1,5 \pm 0,13^*$	$3,54 \pm 0,07^*$	$115,81 \pm 2,41$	$194,61 \pm 3,81$
	1б	$4,13 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,19$	$3,82 \pm 0,08$	$118,62 \pm 2,52$	$198,41 \pm 4,32$
24	1а	$3,0 \pm 0,13$	$1,4 \pm 0,11^*$	$3,65 \pm 0,14$	$117,54 \pm 3,13^*$	$190,6 \pm 3,91$
	1б	$3,73 \pm 0,15$	$2,0 \pm 0,14$	$3,71 \pm 0,15$	$119,73 \pm 3,57$	$204,3 \pm 5,22$
36	1а	$3,0 \pm 0,11$	$1,5 \pm 0,12^*$	$3,77 \pm 0,21$	$117,28 \pm 3,77$	$191,4 \pm 4,74$
	1б	$3,55 \pm 0,16$	$2,0 \pm 0,16$	$3,91 \pm 0,18$	$120,61 \pm 4,43$	$200,6 \pm 3,84$
48	1а	$3,12 \pm 0,12$	$1,5 \pm 0,18^*$	$3,82 \pm 0,23$	$120,86 \pm 5,22$	$190,6 \pm 3,84$
	1б	$3,57 \pm 0,19$	$2,2 \pm 0,13$	$3,97 \pm 0,26$	$123,71 \pm 6,41$	$213,2 \pm 4,21$
72	1а	$3,0 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,17$	$4,55 \pm 0,11$	$130,65 \pm 3,44$	$210,8 \pm 3,72$
	1б	$3,82 \pm 0,14$	$3,0 \pm 0,15$	$4,66 \pm 0,05$	$139,87 \pm 3,51$	$232,41 \pm 4,55$

Примітка. Достовірність різниці: \* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Після 12-го тижня терапії у 10 пацієнтів (31,2 %) 1а групи діагностована клінічно виражена рибавірин-індукована анемія, що вимагала

корекції. У 7 хворих (21,9 %) (6 хворих з 1-им генотипом і 1 хворий з 3-ім генотипом ) у зв'язку с розвитком анемії доза рибавіріну знижена.

Середнє зниження доз рибавіріну склало  $26,3 \pm 2,1$  % від вихідної дози, тривалістю  $12,3 \pm 1,2$  тижня. У 3 хворих (9,3 %) (з генотипом 1) для корекції анемії використовували еритропоетин. Зменшення дози рибавіріна або застосування еритропоетину застосовано після 12-го тижня терапії при зниженні рівня гемоглобіну нижче 100 г/л. Введення еритропоетину проводили за схемою: 2000 МО підшкірно один раз на добу №5, потім 2000 МО підшкірно один раз через день до підвищення рівня гемоглобіну на 10 г/л. Надалі еритропоетин відмінявся. При зниженні рівня гемоглобіну до критичних цифр дану схему повторювали.

Варто відзначити, що зниження гемоглобіну нижче норми частіше спостерігалось у хворих 1а, а ніж у хворих 1б групи (40,6 % проти 19,2 %;  $p < 0,05$ ). Так, рівень гемоглобіну вище 130 г/л відмічено у 9 хворих 1б групи (34,6 %) та у 8 осіб (25,0 %;  $p < 0,05$ ). Разом з тим, необхідно відмітити, що протягом всього періоду лікування у 1б групі нами не зареєстровано жодного хворого із рівнем гемоглобіну нижче 110 г/л, при тому, що у 1а групі у 10 пацієнтів (31,2 %;  $p < 0,05$ ) діагностована клінічно виражена рибавірин-індукована анемія, що вимагала корекції. Тобто, у хворих 1а групи виникали більш глибокі зниження абсолютних значень гемоглобіну.

Отже, на сьогодні у хворих на ХГС поєднаний із ЦД-2, одними із основних причин для зниження ефективних доз ПВТ залишаються анемія та ризик вторинних бактеріальних ускладнень.

При перевірці відмінностей побічних ефектів ПВТ виявлено різницю з високою достовірністю ( $p < 0,001$ ). У 1а групі побічні ефекти ПВТ мали 100 % хворих, і у 31,2 % із них (1- депресія, 10- анемії) виникла необхідність у зменшенні дози Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і рибавіріна. У 1б побічні ефекти були зареєстровані в 19,2 % (5) хворих, але корекції не потребували. Вираженої депресії у хворих 1б групи не спостерігалось у жодного пацієнта.

Таким чином, уведення у схему лікування адеметіоніну та УДХК достовірно зменшує ( $p < 0,05$ ) частоту і важкість побічних ефектів ПВТ та дає можливість завершити лікування, а тим самим підвищити його ефективність у хворих з предикторами негативної вірусологічної відповіді.

Для кращого розуміння впливу вірусних та метаболічних чинників на формування ЦД-2 у хворих на ХГС ми оцінювали виразність стеатозу печінки у пацієнтів 1-а та 1-б групи до та по завершенні курсу специфічної ПВТ при досягненні СВВ. Серед усіх хворих із поєднаним перебігом ХГС та ЦД-2, що досягнули СВВ ( $n=25$ ) покращення у виразності СП реєструвалось у 44,0 % (11) пацієнтів, не було виявлено змін у 48,0 % (12) осіб та погіршення (збільшення виразності СП) спостерігалось у 8,0 % (2) хворих.

При розподілі пацієнтів із ХГС та поєднаним ЦД-2 у залежності від схем терапії встановлено, що регрес СП при досягненні СВВ достовірно частіше спостерігався серед пацієнтів 1-б групи ( $p < 0,001$ ), в той час, як у хворих 1-а групи, успішна ПВТ не призводила до зворотного розвитку СП. Так, серед хворих 1-б групи покращення у виразності СП, під чим розуміли зменшення виразності або ж повний регрес ознак СП за даними ФіброМаксу та комплексного УЗД, реєструвалось у 66,7 % (10) пацієнтів, наростання ознак стеатозу печінки не виявлено у жодного хворого, та у 33,3 % (5) - виразність СП залишалась без змін. У хворих 1а групи, ці показники були наступні: зменшення виразності СП реєструвалось у 10,0 % (1) пацієнта, залишалось без змін - у 70,0 % (7) та наростання виразності СП у було відмічено 20,0 % (2) пацієнтів відповідно (рис. 7.5.).



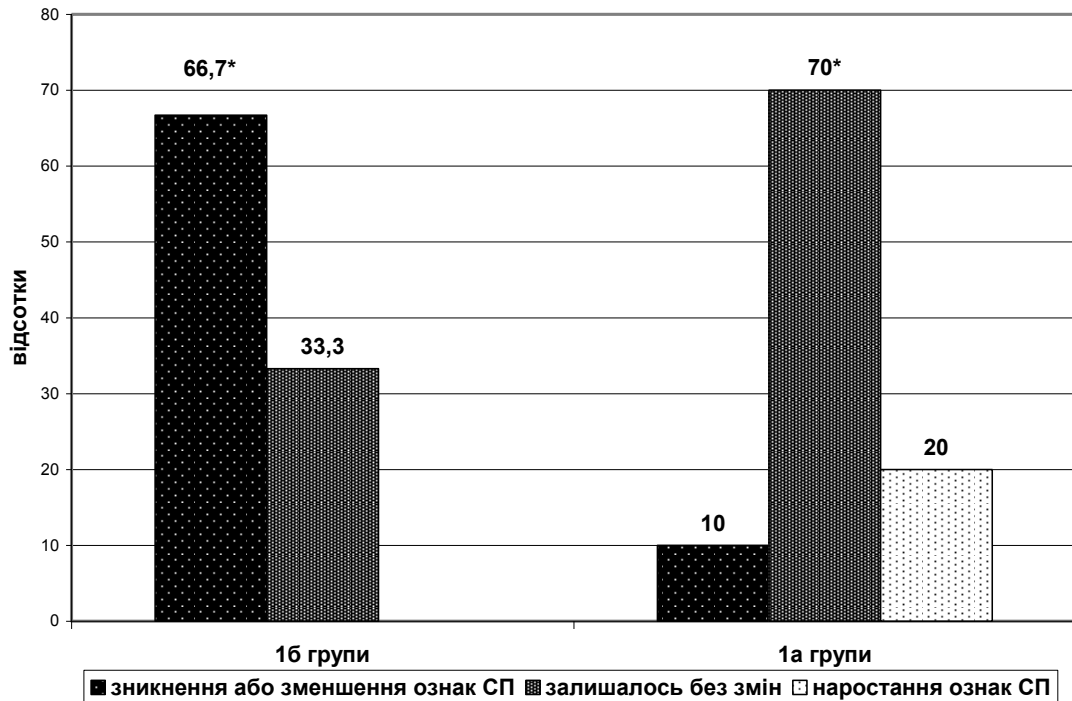


Рисунок 7.5 – Частота СП у пацієнтів 1а і 1б групи після лікування. Достовірність різниці: \* – між показниками 1-а та 1-б груп (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Таким чином результати проведеного дослідження вказують на наявність взаємозв'язку між динамікою СП та ерадикацією вірусу після ефективної ПВТ у пацієнтів 1-б групи, з предикторами негативної вірусологічної відповіді. Зменшення виразності та/або повне зникнення ознак СП серед хворих 1-б групи підтверджує ймовірний прямий вплив ВГС на формування СП у даній категорії пацієнтів. В той же час, відсутність зменшення ознак СП у 70 % пацієнтів 1а групи вказує на наявність метаболічних факторів у хворих з ЦД-2 та потребує додаткової корекції.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що СП являється несприятливою прогностичною ознакою при проведенні ПВТ за наявності ЦД-2, як при інфікуванні 1 так і 3 генотипом ВГС. Так, частота досягнення СВВ серед пацієнтів 1а групи становила 34,4 %. Окрім того, пацієнти 1а групи із супутнім ЦД-2, що не отримували терапію супроводу, характеризувались не лише нижчою частотою ерадикації вірусу, але й пізнішим зникненням вірусу в ході специфічної ПВТ. Досягнення ШВВ

реєструвалось лише у 12,5 % пацієнтів даної групи, в той час, як у пацієнтів 1-б групи становило 23,1 %.

Отже, у хворих на ХГС на тлі ЦД-2, проведення ПВТ бажано за умови призначення терапії «супроводу», якою є адеметіонін у поєднанні з УДХК у вище наведених схемах, при уважному моніторингу лабораторних показників та з корекцією при необхідності доз препаратів ПВТ згідно з розробленими алгоритмами.

**Клінічне спостереження** - досвід успішної противірусної терапії хронічної HCV-інфекції у хворі із супутнім цукровим діабетом 2 типу, за допомогою введення в схему терапії адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти.

*Пацієнтка П., 62 років, (медична карта стаціонарного хворого №17229)* звернулася зі скаргами на незначну загальну слабкість, біль в області правого підребер'я.

*Анамнез захворювання:* з анамнезу відомо, що у 2005 р. при плановому обстеженні у поліклініці за місцем проживання, було виявлено підвищення активності АлАТ до 3 норм. При подальшому обстеженні вперше виявлені антитіла до вірусу гепатиту С та RНК HCV+. Раніше, із слів хворої, маркери вірусів гепатитів не досліджувалися. З даних епідеміологічного анамнезу відомо, що у віці 35 років здійснювались гемотрансфузії під час пологів. Періодично отримувала курси гепатопротекторів. Крім того, у пацієнтки періодично спостерігалось підвищення АТ до 160/90 мм рт. ст., стискаючий біль в лівій половині грудної клітки (турбує не частіше одного разу на місяць при фізичному навантаженні). У випадку виникнення болів у ділянці серця приймає валідол з позитивним ефектом.

*Анамнез життя:* на час звернення працює, веде активний спосіб життя. Алкоголем не зловживає, не палить. Звернулась для обстеження та визначення подальшої лікувальної тактики.

*Об'єктивно:* стан відносно задовільний. ІМТ 28 кг/м<sup>2</sup>. Шкірні покриви звичайного кольору, набряків немає. Над легеньми везикулярне дихання,

хрипів немає. Тони серця ослаблені, ритм правильний. АТ = 150/80 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації чутливий в правому підребер'ї. Печінка виступає на 4 см з під краю реберної дуги. Селезінка чітко не пальпується.

*Лабораторні тести крові:* клінічний аналіз крові – еритроцити  $4,2 \times 10^6$ /л, гемоглобін 130 г/л, тромбоцити  $185 \times 10^9$  г/л, лейкоцити  $6,4 \times 10^9$ /л. Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін - 21,0 мкмоль/л, активність АЛАТ- 100 ОД/л, АсАТ-80 ОД/л, протромбіновий індекс - 85%, креатинін - 81,2 мкмоль/л, глюкоза -7,0 ммоль/л, ГГТП – 21,2 ОД/л; загальний білок – 81,2 г/л; тимолова проба – 4 од. Ліпідний профіль: ЗХ – 2,4 ммоль/л, ТГ - 0,65 ммоль/л, ЛПНЩ - 1,6 ммоль/л, ЛПДНЩ - 0,29 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,4 ммоль/л, індекс атерогенності – 1,7. При дослідженні крові на маркери ВГ встановлено : HBsAg – не виявлено, anti HBcor Ig M - не виявлено, anti HBcor IgG - не виявлено. Проведено генотипування ВГС – виявлено 1 генотип ВГС. Вірусне навантаження  $2,52 \times 10^6$  МО/мл. Автоімунні маркери: ANA, AMA – від'ємні. ТТГ, АТПО, Т3, Т4 – в межах референтних значень.

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини виявлено наявність ознак стеатозу печінки II ступеню: підвищення ехогенності паренхіми печінки, зниження ехогенності стінок портальної вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також помірне дистальне затухання УЗ. Виявлені ознаки хронічного гепатиту, збільшення розмірів печінки та селезінки, розширення V. portae до 14 мм. При ФГДС - варикозне розширення вен стравоходу 2-го ступеня, гастродуоденіт. Для уточнення стадії фіброзу пацієнтці була проведена еластометрія, де оцінено ступінь фіброзу, як F4. На ЕКГ - дифузні зміни міокарда лівого шлуночка.

*Клінічний діагноз:* хронічний гепатит С (ПРЛ+, 1 генотип) з помірним ст. активності та ступенем фіброзу F4, асоційований із НАСГ. Ішемічна хвороба серця, стенокардія напруги (I функціональний клас), атеросклероз аорти, коронарних та мозкових артерій. Гіпертонічна хвороба II стадії. Цукровий діабет 2 типу, середнього ступеня тяжкості, в стадії

субкомпенсації. Вікова дегенерація сітківки, пресбіопія на обох очах. Діабетична полінейропатія.

Показаннями до проведення комбінованої противірусної терапії були:

- високе вірусне навантаження;
- високий ризик прогресування в ЦП та формування ГЦК;
- бажання хворої проводити противірусну терапію.

Для з'ясування, чи є супутні захворювання протипоказаннями до ПВТ, хворій проведено дообстеження, призначена консультація кардіолога, здійснена велоергометрія, результати якої свідчили про задовільний функціональний стан серцево-судинної системи. Було виконане рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, при якому патології не виявлено. При дослідженні рівня гормонів щитовидної залози, обміну заліза, визначенні маркерів автоімунних захворювань печінки патологічних змін також не виявлено.

Отже, після відповідного дообстеження протипоказань до призначення ПВТ виявлено не було. Прийнято рішення про проведення комбінованої противірусної терапії, та розпочато курс Пег-інтерферону альфа-2 в дозі 1,5 мкг/кг/тиж та рибавіріну в дозі 1000 мг/день.

При плануванні лікувальних заходів ХГС у хворих на ЦД 2 типу нами враховано наявність метаболічного стеатозу та можливе накопичення патологічних продуктів обміну речовин в процесі лікування ПВТ. Тому, до стандартної схеми лікування (SoC) ХГС було додано так названу нами «терапію супроводу», яка полягала у прийманні перед початком ПВТ адеметіоніну по 800 мг в/в 1 раз в день 10 днів, з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози, (по 400 мг ранком і ввечері) ще 20 днів. Приймання адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях лікування. Одночасно з цим хворій призначено препарат УДХК у дозуванні по 500 мг на ніч довготривало (12 місяців).

При обстеженні після 4 тижнів ПВТ встановлено зниження рівня вірусного навантаження на 3 log, нормалізувалися показники сироваткових

трансаміназ. Після 12 тижнів ПВТ результат ПЛР - РНК ВГС «-», яка зберігалась на 24 та 48 тижні лікування. Через 24 тижні по завершенні курсу лікування була досягнута СВВ (РНК ВГС «-»). Динаміка активності АЛТ після 4 – 12 – 24 - 48 тижнів ПВТ: 24,2 - 19,8 - 20,2 - 21,4 Од/л відповідно. Враховуючи наявність ішемічної хвороби серця, у процесі ПВТ рівень гемоглобіну монітувався кожні 2 тижні і зареєстровано його зниження на 4 - му тижні лікування до 106 г/л. З метою корекції рибавірин- індукованої анемії в схему лікування був введений епоетинальфа 40 000 МО в тиждень підшкірно протягом 4 тижнів. Ліпідний профіль був оцінений після завершення курсу лікування: ЗХ – 3,72 ммоль/л, ТГ - 2,04 ммоль/л, ЛПНЩ - 1,98 ммоль/л, ЛПДНЩ - 0,86 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,38 ммоль/л. При контрольному УЗД органів черевної порожнини через 24 тиж. після завершення курсу ПВТ встановлено частковий регрес ознак СП. Стан хворої задовільний.

Аналізуючи даний клінічний випадок встановлено, що в процесі ПВТ була досягнута рання (РНК ВГС «-» на 12 тиж. терапії), безпосередня та стійка вірусологічна відповіді. Успішна ПВТ супроводжувалась нормалізацією активності трансаміназ, а також зменшенням вмісту холестерину, зниженням рівню ЛПНЩ та частковим регресом ознак СП за даними УЗД.

Отже, використання адеметіоніну з УДХК у поєднанні з ПВТ у хворих з ХГС поєднаним з ЦД-2 дозволяє суттєво розширити терапевтичні можливості та сприятливо впливає на ефективність лікування. Доповнення ПВТ адеметіоніном та УДХК достовірно підвищує частоту СВВ при 1-му генотипі HCV та стійкість біохімічної відповіді у вигляді регресії цитолітичного та холестатичного синдрому не залежно від вірусологічної відповіді. Також, антидепресивні властивості адеметіоніну суттєво знижують ризик розвитку побічних явищ ПВТ, зокрема астеновегетативного синдрому та депресії.

## 7.2 Ефективність гепатопротекторної терапії хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу

Для вивчення ефективності різних схем гепатопротекторної терапії у хворих на ХГС з тяжкою формою ЦД-2 нами сформовано три групи. Пацієнти I -ої групи (n=30) одержували монотерапію адеметіоніном по 800 мг в/в 1 раз на день протягом 10 днів, з подальшим його пероральним прийомом по 800 мг на день, (по 400 мг ранком і ввечері) ще 20 днів. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му і 12-му місяцях лікування. II -ій групі пацієнтів (n=32) була призначена монотерапія УДХК по 500 мг на ніч протягом 12 місяців. III група пацієнтів (n=36) одержувала комбіновану терапію УДХК+адеметіонін за вище запропонованою схемою. Курс лікування для хворих усіх груп тривав 48 тижнів. Вид та дозування цукрознижуючої терапії залишалися без змін протягом усього періоду лікування.

У ході дослідження ефективність гепатопротекторної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних показників та основних показників холестазу крові через 12, 24 і 48 тижнів. Слід зазначити, що всі пацієнти завершували лікування амбулаторно.

Аналізуючи отримані результати встановлено, що через 12 тижнів лікування у двох третин пацієнтів відмічено покращення загального самопочуття та зменшення скарг. Але достовірна позитивна динаміка відмічена тільки після 48 тижнів лікування. Варто відмітити, що всі три запропоновані способи лікування зменшували прояви диспептичного синдрому, больового та гепатомегалії. Це полягало у зменшенні диспептичних ознак у 70,0 % хворих I групи, 71,9 % у II групі, і у 83,3 % III-ій групі.

Зникнення болю у правому підребер'ї достовірно частішим було у хворих III-ої групи, а ніж у хворих I та II групи (97,2,0 % проти 70,0 % і 84,4 % відповідно;  $p < 0,05$ ). Встановлено позитивний вплив поєднаного

використання адеметіоніну та УДХК на прояви астеновегетативного синдрому, характерного майже для усіх хворих на початку спостереження. Через 12 місяців від початку терапії прояви астеновегетативного синдрому зникли у 82,1 % хворих III-ої групи, що є достовірно більшим за показники у I та II групах (73,3 % та 65,5 %;  $p < 0,05$ ). Майже в усіх пацієнтів, що одержували одночасно адеметіонін та УДХК зникла гепатомегалія. Відсоток хворих із гепатомегалією у III групі на кінець лікування є достовірно нижчим, а ніж у I та II групах (5,5 % проти 10,0 % і 9,4 % відповідно;  $p < 0,05$ ) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4 – Кількість хворих, у яких зберігались клінічні синдроми у різні періоди лікування в залежності від схеми терапії

Синдром	Група	Кількість хворих (абс. / %)			
		До лікуван.	12 тиж.	24 тиж.	48 тиж.
Астено- вегетатив- ний	I (n=30)	29 / 96,7	27 / 90,0	12 / 40,0*	8 / 26,7*
	II (n=32)	30 / 93,7	26 / 81,2	17 / 53,1*	11 / 34,5*
	III (n=36)	33 / 91,7	28 / 77,8	10 / 27,8	5 / 13,9
Диспепти- чний	I (n=30)	23 / 76,7	17 / 56,7	11 / 33,3	9 / 30,0*
	II (n=32)	25 / 78,1	15 / 46,9	10 / 31,3	9 / 28,1*
	III (n=36)	27 / 75,0	18 / 50,0	9 / 25,0	6 / 16,7*
Больовий	I (n=30)	18 / 60,0	12 / 40,0	10 / 33,3	9 / 30,0*
	II (n=32)	19 / 59,4	12 / 37,5	9 / 28,1	5 / 15,6 *
	III (n=36)	21 / 58,3	13 / 36,1	7 / 19,4	1 / 2,8*
Гепатоме- галія	I (n=30)	29 / 96,7	25 / 83,3	10 / 33,3	3 / 10,0
	II (n=32)	30 / 93,7	21 / 65,6	10 / 31,2	3 / 9,4*
	III (n=36)	33 / 91,7	19 / 52,7	7 / 19,4	2 / 5,5*

Примітка. Достовірність різниці: \* – між показниками групи на різних етапах дослідження (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Позитивні зміни зареєстровані не тільки у самопочутті хворих, а і в біохімічних показниках крові. До початку лікування біохімічні показники в усіх групах практично не різнилися ( $p > 0,05$ ). Та через 12 тижнів проведеного лікування відмічається зменшення рівнів ЗБ у 2,5 раза, ЛФ у 3,1 раза, ГГТП у 3,7 раза у III групі, у порівнянні з рівнями цих показників до лікування (табл.7.5).

Таблиця 7.5 – Динаміка біохімічних показників хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 під впливом лікування

Показник		Група		
		I (n=30) Адеметіонін	II (n=32) УДХК	III (n=36) Адеметіонін + УДХК
Білірубін, ммоль/л	а	32,3±2,9	29,2±3,7	30,9±1,2
	б	20,3±1,6*	19,4±1,3*	12,4±0,8 <sup>*,**</sup>
АЛАТ, МОд/л	а	147,8±42,7	162,5±38,5	122,1±3,4
	б	48,2±2,3*	52,3±2,1*	32,6±1,3 <sup>*,**</sup>
АсАТ, МОд/л	а	78,5±7,8	82,5±7,1	74,7±2,6
	б	57,4±1,6*	46,3±1,9*	32,6±1,3 <sup>*,**</sup>
ЛФ, Од/л	а	137,2±22,5	96,8±15,3	112,4±5,2
	б	69,2±1,5*	55,4±1,7*	37,5±1,9 <sup>*,**</sup>
ГГТП, Од/л	а	84,3±11,2	77,2±9,4	79,7±6,2
	б	57,1±8,2	46,1±3,1	21,7±5,1 <sup>*,**</sup>

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; Достовірність різниці: \* – з I групою; \*\* - з II групою (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).



Найбільш виразною була позитивна динаміка клінічних та лабораторних показників холестазу (загального білірубину, ЛФ, ГГТП) (табл.7.6).

Таблиця 7.6 – Кількість хворих з відсутніми клінічними ознаками холестазу та нормальними біохімічними показниками

Показник	Група	Кількість хворих (абс. / %)							
		До лік.	12 тиж.	24 тиж.	48 тиж.	1-2	1-3	1-4	2-4
		1	2	3	4				
Клінічні ознаки холестазу	I (n=30)	3,3	26,6	53,3	56,7	*	*	*	
	II (n=32)	12,5	43,7	59,4	59,4	*	*	*	
	III (n=36)	5,6	66,6	75	86,1	*	*	*	
Загальний білірубін, мкмоль/л	I (n=30)	16,7	26,7	56,7	60,0		*	*	*
	II (n=32)	15,6	43,7	62,5	65,6	*	*	*	
	III (n=36)	16,7	55,5	77,8	86,1	*	*	*	
ЛФ, Од	I (n=30)	3,3	30,0	60	63,3	*	*	*	*
	II (n=32)	6,3	43,7	62,5	68,7	*	*	*	
	III (n=36)	2,8	53,8	77,8	83,3	*	*	*	
ГГТП, Од/л	I (n=30)	6,7	30,0	56,7	63,3	*	*	*	*
	II (n=32)	9,4	40,6	65,6	71,9	*	*	*	
	III (n=36)	8,3	55,5	75	86,1	*	*	*	
ЗХ, ммоль/л	I (n=30)	3,3	16,6	30,0	36,7		*	*	
	II (n=32)	6,3	31,2	43,7	53,1	*	*	*	
	III (n=36)	8,3	47,2	53,8	72,2	*	*	*	

Примітка. Достовірність різниці: \* – між показниками групи на різних етапах дослідження (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

Аналізуючи показник цитолізу – рівень АлАТ, у різні терміни лікування, встановлено, що після 4-тижнів терапії нормальне його значення спостерігалася у 20,0 % (6) хворих I групи, 71,9 % (23) хворих II групи та 75,0 % (27) хворих III групи. Після 12-ти тижневого лікування нормальний рівень АлАТ зареєстровано у 80,0 % (24) I групи, 96,9 % (31) та 97,2 % (35) хворих II та III груп відповідно. В кінці 48-го тижня лікування у 100,0 % пацієнтів усіх трьох груп рівень АлАТ був у межах норми.

Позитивна динаміка відмічена у показниках ліпідного складу крові. Під впливом лікування у всіх групах хворих спостерігалосся зниження ЗХ, ЛПНЩ та ТГ та підвищення рівня ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) з максимальними значеннями тільки у хворих III групи (табл.7.7).

Таблиця 7.7 – Динаміка показників ліпідного складу крові у хворих на ХГС+ЦД-2 під впливом гепатопротекторної терапії

Показник		Група			
		Контрольна (n=30)	I (n=30) Адеметіонін	II (n=32) УДХК	III (n=36) Адеметіонін + УДХК
ЗХ (ммоль/л)	а	3,82±0,35	5,9±0,03	6,5 ±0,07	6,2±0,05
	б		5,6±0,04	5,9±0,04	4,3±0,02*
ЛПВЩ (ммоль/л )	а	1,54±0,05	0,88±0,08	0,91±0,07	0,86±0,04
	б		0,89±0,07	0,96±0,06	1,12±0,03
ЛПНЩ (ммоль/л)	а	1,32±0,03	2,95±0,15	3,07±0,13	3,02±0,16
	б		2,81±0,12	2,92±0,09	2,21±0,06*
ТГ (ммоль/л)	а	0,99±0,19	2,82±0,14	2,99±0,11	3,04±0,17
	б		2,33±0,06	2,42±0,05	1,73±0,05
АпоА (г/л)	а	1,45±0,05	0,84±0,02	0,71±0,03	0,82±0,06
	б		0,94±0,01	0,99±0,01	1,03±0,01
АпоВ (г/л)	а	1,04±0,03	2,25±0,03	2,28±0,05	2,16±0,04
	б		1,86±0,01	1,91±0,01	1,23±0,02*

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; Достовірність різниці:\* – з іншою групою на різних етапах дослідження (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05-0,01$ ).

У хворих III групи на кінець лікування відмічено таку динаміку: вміст ЗХ знизився на 33,7 %, ЛПНЩ – на 26,8 %, ТГ – на 43,1 %, що є достовірно вищим порівняно з хворими I та II груп (у цих групах зміни були не суттєвими, оскільки ЗХ знижувався на 9,2 % і 5,1 %, ЛПНЩ – на 4,7 % і 4,9 %, ТГ – на 17,4 % і 19,1 % відповідно;  $p > 0,05$ ).

При проведенні статистичного аналізу з'ясувалося, що найбільш низький рівень ЗХ після лікування зареєстровано у хворих III групи ( $4,3 \pm 0,02$  ммоль/л), що вірогідно нижче за його рівень у I та II групі ( $5,6 \pm 0,04$  ммоль/л і  $5,9 \pm 0,04$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) (рис.7.6)

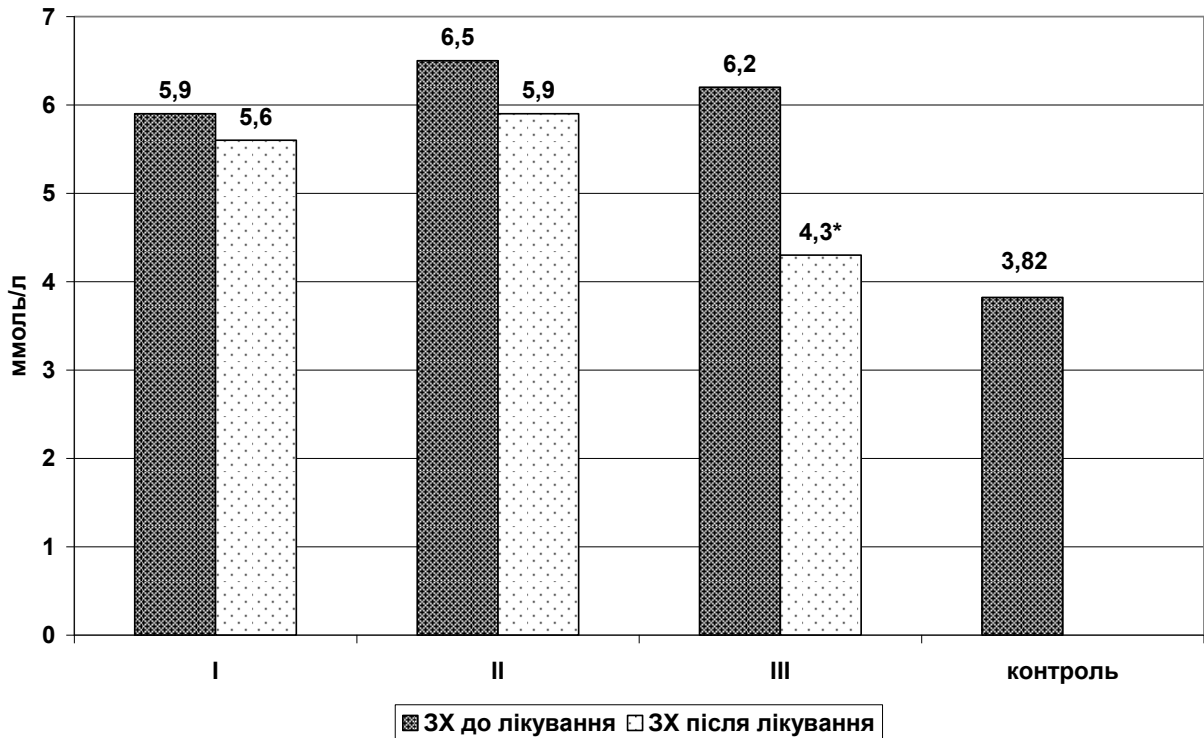


Рисунок 7.6 – Динаміка вмісту загального холестерину у хворих під впливом гепатопротекторної терапії. Достовірність різниці: \* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

Рівні ЛПВЩ, у процесі лікування та після його завершення, характеризувалися відсутністю значущих коливань у хворих I і II груп, відповідно, як і рівні АпоА. За період лікування тільки у III групі відмічено достовірне підвищення ЛПВЩ на 18,6 % та АпоА на 37,8 % від початкового рівня, що склало  $1,12 \pm 0,03$  ммоль/л проти  $0,86 \pm 0,04$  ммоль/л і  $1,03 \pm 0,01$  г/л проти  $0,82 \pm 0,06$  г/л, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Динаміка рівня ЛПНЩ була протилежною до змін фракції ЛПВЩ та характеризувалася його зниженням на 26,8%, від вихідного рівня ( $3,02 \pm 0,16$  ммоль/л проти  $2,21 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) тільки у хворих III групи. У хворих

I і II груп під впливом лікування рівні ЛПНЩ суттєво не змінювались (рис.7.7).

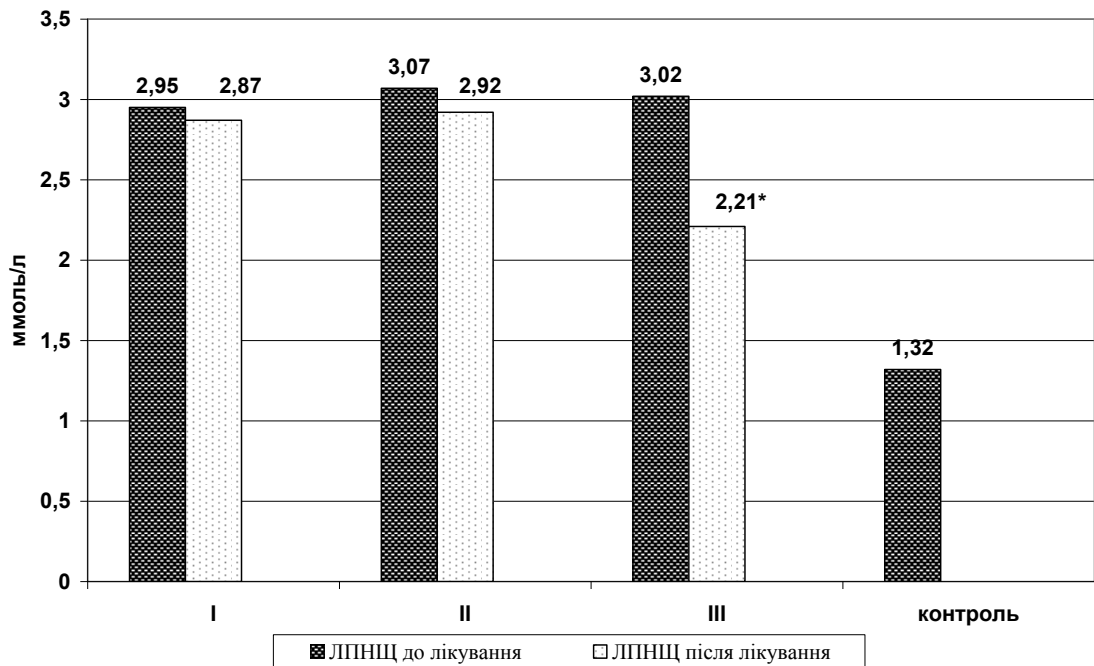


Рисунок 7.7 – Динаміка вмісту ЛПНЩ у хворих під впливом гепатопротекторної терапії. Достовірність різниці:\* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи вміст АпоВ, під впливом запропонованих способів лікування відмічено, що достовірне зниження цього показника було тільки у III групі хворих. Рівень концентрації АпоВ у сироватці крові хворих III групи на кінець лікування був меншим майже у 2 рази від початкового та склав  $1,23 \pm 0,02$  г/л, проти  $1,86 \pm 0,01$  г/л і  $1,91 \pm 0,01$  г/л, ( $p < 0,05$ ) у групах I і II.

За період лікування статистично достовірне зниження концентрації ТГ (на 42,3 % від початкового рівня) відзначено у хворих III групи ( $1,73 \pm 0,05$  ммоль/л проти  $3,04 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), у той час коли у I і II групах хворих спостерігали тільки тенденцію до зниження ( $2,82 \pm 0,14$  ммоль/л проти  $2,33 \pm 0,06$  ммоль/л, та  $2,99 \pm 0,11$  ммоль/л проти  $2,42 \pm 0,05$  ммоль/л;  $p > 0,05$ ) (рис. 7.8).

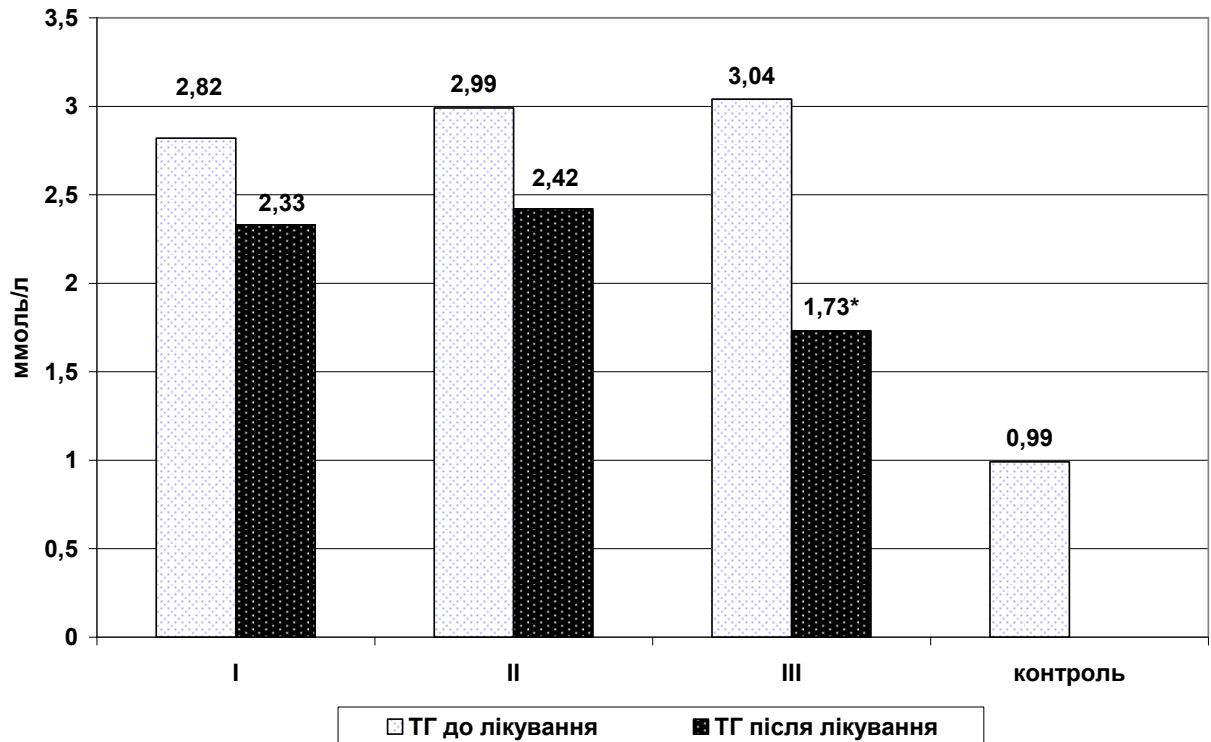


Рисунок 7.8 – Рівні тригліцеридів під впливом гепатопротекторної терапії. Достовірність різниці:<sup>\*</sup> – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05$ ).

За період лікування у 69,4% хворих III групи відмічена позитивна динаміка показників ліпідного складу крові, у той час коли у групах I та II це спостерігалось тільки в 36,7% та 37,5% випадків

Оцінюючи вплив гепатопротекторної терапії на вміст показників цитокінової ланки імунної системи необхідно підкреслити, що у пацієнтів усіх трьох груп спостерігалась позитивна динаміка нормалізації інтерлейкінів прозапального ряду. Відзначено достовірне зниження вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-2 та неоптерину і незначне підвищення рівня протизапальних цитокінів. Необхідно підкреслити, що найбільш виразними позитивні зміни відмічено у групі пацієнтів, що отримували одночасно адеметіонін та УДХК за вище запропонованою схемою.

Так, у III групі ІЛ-1 $\alpha$  знизився у 2,3 раза, ІЛ-2 - у 3,2 раза, ФНП- $\alpha$  у 2,6 та неоптерин у 2,2 раза ( $p < 0,05$ ) від вихідного рівня. У хворих I і II груп, ці

значення знизилися не більше ніж у 1,2-1,4 раза, що є не достовірним ( $p>0,05$ ). Варто зазначити, що динаміка вмісту протизапальних цитокінів мала позитивну тенденцію до нормалізації, та у жодній групі статистично значимого значення не сягала (табл.7.8).

Таблиця 7.8 – Динаміка вмісту цитокінів під впливом гепатопротекторної терапії у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2

Показник		Група			
		Контрольна (n=30)	I (n=30) Адеметіонін	II (n=32) УДХК	III (n=36) Адеметіонін + УДХК
ІЛ-1 $\alpha$ , пк/мл	а	27,2 $\pm$ 1,6	84,2 $\pm$ 2,3	77,1 $\pm$ 2,5	82,7 $\pm$ 3,2
	б		61,2 $\pm$ 1,7	54,5 $\pm$ 2,6*	35,3 $\pm$ 3,5*
ІЛ-2, пк/мл	а	12,7 $\pm$ 0,5	88,9 $\pm$ 3,4	82,6 $\pm$ 3,7	79,8 $\pm$ 2,9
	б		68,3 $\pm$ 2,6	75,2 $\pm$ 2,1	21,2 $\pm$ 2,4*
ІЛ-4, пк/мл	а	0,77 $\pm$ 0,04	63,1 $\pm$ 2,2	68,2 $\pm$ 2,6	65,4 $\pm$ 1,5
	б		54,2 $\pm$ 1,8*	56,8 $\pm$ 1,4*	42,6 $\pm$ 1,3
ІЛ-10, пк/мл	а	0,88 $\pm$ 0,06	1,42 $\pm$ 0,04	1,59 $\pm$ 0,02	1,62 $\pm$ 0,06
	б		1,03 $\pm$ 0,06	1,12 $\pm$ 0,06	0,92 $\pm$ 0,08
ФНП- $\alpha$ , пк/мл	а	5,8 $\pm$ 0,3	23,3 $\pm$ 1,8	21,9 $\pm$ 1,6	24,6 $\pm$ 1,9
	б		17,4 $\pm$ 1,3	16,5 $\pm$ 1,8	9,4 $\pm$ 1,5*
Неоптерин нмоль/л	а	7,6 $\pm$ 1,5	182,2 $\pm$ 14,5	177,4 $\pm$ 15,2	180,3 $\pm$ 7,4
	б		152,3 $\pm$ 12,2*	146,5 $\pm$ 13,7*	83,4 $\pm$ 6,9*

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; Достовірність різниці:  
\* – з контролем (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p<0,05-0,01$ ).

Необхідно відмітити, що хоч всі відзначені зміни рівнів інтерлейкінів прозапального ряду є статистично значимі, та знизити їх до показника контролю не вдалося у жодній групі. Під впливом гепатопротекторної терапії найбільше зниження рівнів прозапального ряду інтерлейкінів зареєстровано у

хворих III групи, що отримували адеметіонін з УДХК, з найбільш достовірним зниженням ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-2. Так, у III групі зниження ІЛ-1 відмічено у 3,2 раза, а саме з  $82,7 \pm 3,2$  пк/мл до  $35,3 \pm 3,5$  пк/мл ( $p < 0,05$ ), при контролі  $27,2 \pm 1,6$  пк/мл (рис.7.9).

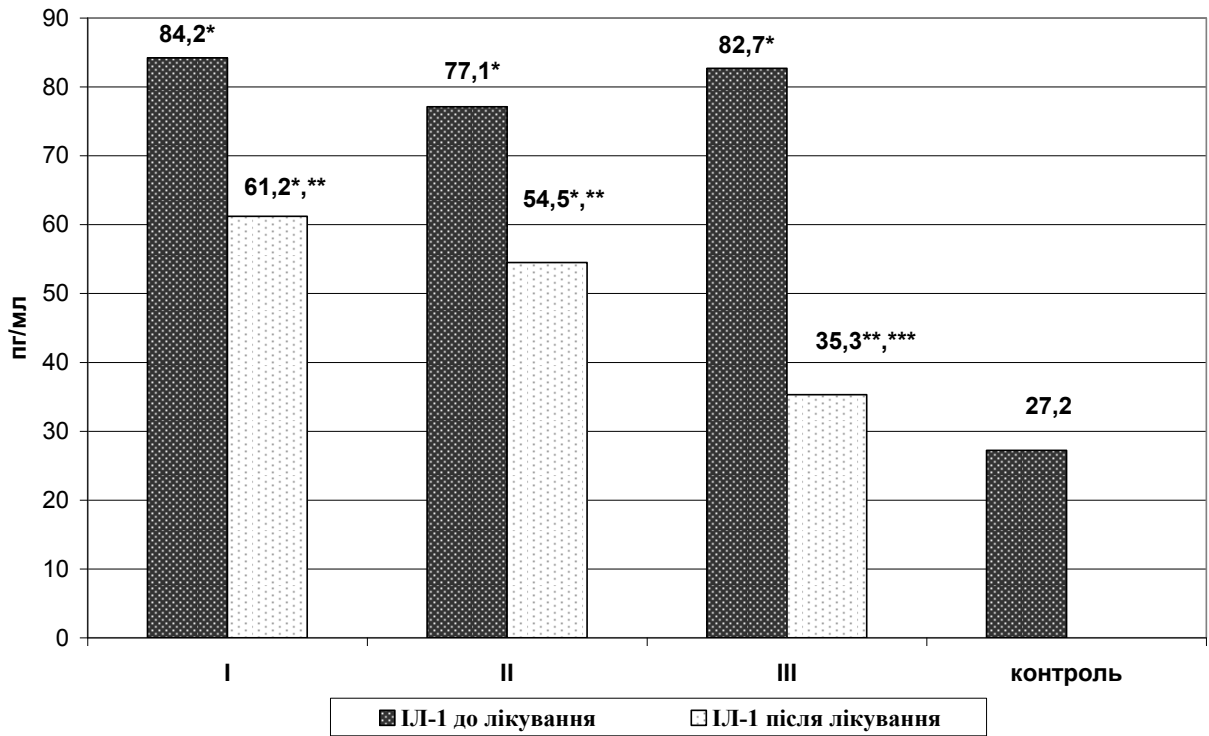


Рисунок 7.9 – Вміст ІЛ-1 $\alpha$  під впливом гепатопротекторної терапії. Достовірність різниці: \* – з показником контролю; \*\* – з показником цієї групи до лікування; \*\*\* – з показником I і II груп після лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05 - 0,01$ ).

Зниження ІЛ-2 відбулося у 3,1 раза, а саме з  $79,8 \pm 2,9$  пк/мл до  $21,2 \pm 2,4$  пк/мл ( $p < 0,05$ ), при контролі  $12,7 \pm 0,5$  пк/мл (рис.7.10).



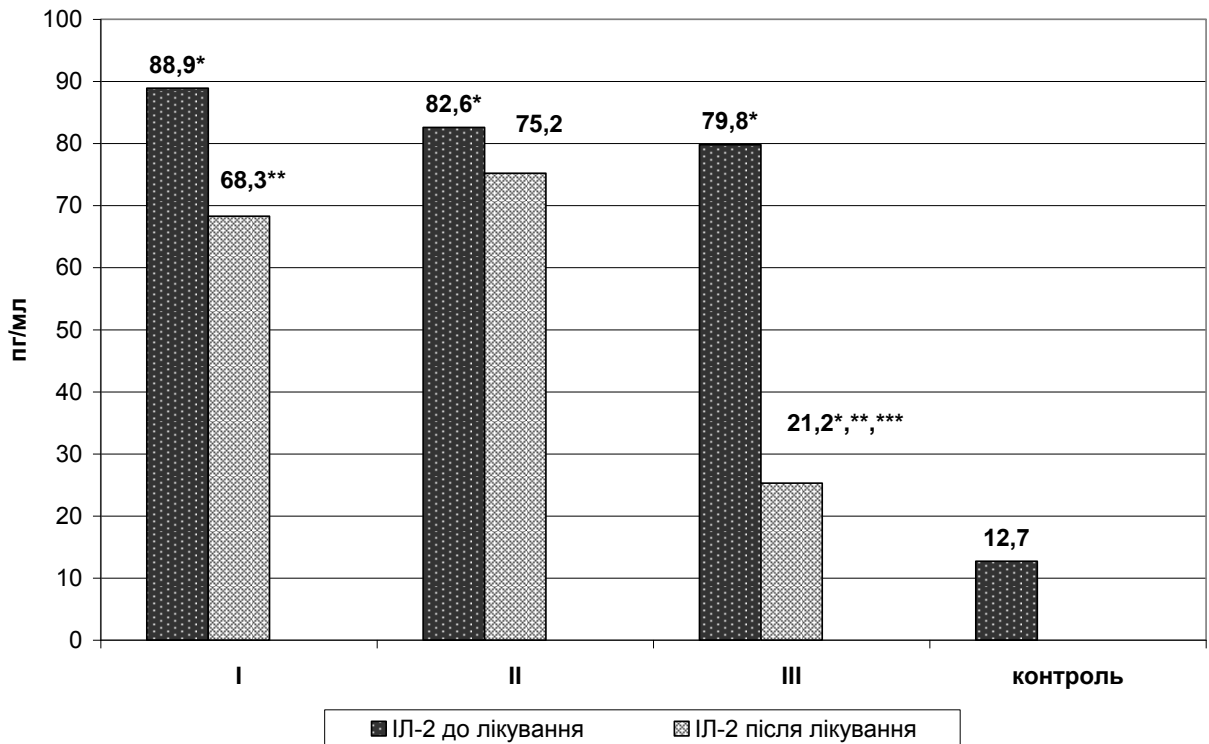


Рисунок 7.10 – Вміст ІЛ-2 під впливом гепатопротекторної терапії. Достовірність різниці: \* – з показником контролю; \*\* – з показником цієї групи до лікування; \*\*\* – з показником I і II груп після лікування (показник розрахований за критерієм Фішера,  $p < 0,05 - 0,01$ ).

До початку лікування хворі у всіх групах з різною виразністю стеатозу були представлені у рівних співвідношеннях. Через 12 місяців терапії ми одержали наступні дані: у I групі - слабкий ступінь стеатозу зареєстровано у 30,0 % (10) хворих, помірний ступінь стеатозу - у 50,0 % (15) хворих і виразний ступінь стеатозу – у 20,0 % (6) хворих; у II групі пацієнтів стеатоз слабовиразний був у 37,5 % (12) хворих, помірний - у 43,7 % (14), виразний ступінь стеатоза - у 13,8 % (6); у III групі пацієнтів слабкий ступінь стеатоза відзначено у 38,9 % (14), помірний ступінь - у 52,8 % (19) і виразний ступінь стеатоза в - 8,3 % (3). Незалежно від схеми терапії через рік лікування у кожній групі хворих відзначено зменшення ( $p < 0,05$ ) числа пацієнтів з виразним ступенем стеатозу. При цьому у хворих, що одержували терапію адеметіоніном із УДХК, не тільки зменшилась кількість осіб з виразним ступенем стеатозу, але й зросла частка пацієнтів із слабовиразним стеатозом.

Аналізуючи отримані результати встановлено, що при лікуванні хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з наявним синдромом холестазу змішаного генезу, комбінація УДХК і адеметіоніна при тривалому застосуванні у запропонованих нами дозах, є більш ефективною у порівнянні з монотерапією УДХК або адеметіоніном. Терапевтична ефективність комбінованої терапії до кінця лікування встановлена в 86,1% хворих III групи в порівнянні з I та II, де цей показник був 53,3% і 56,3% ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Протягом усього курсу лікування побічних ефектів терапії не зареєстровано. Динамічне спостереження за хворими через 6 місяців після закінчення курсу лікування показало стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів, показників холестазу та ліпідного обміну у хворих, які одержували комбіновану терапію.

**Клінічне спостереження** - випадок успішного застосування адеметіоніну та урсодезоксихолієвої кислоти у пацієнта із хронічним гепатитом С поєднаним із цукровим діабетом 2 типу при наявності протипоказів до проведення противірусної терапії.

*Пацієнт Ш., 65 років* (медична карта стаціонарного хворого №19066) знаходився на лікуванні у ендокринологічному відділенні ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгород з 09.10.13. по 24.10.13. Пред'являв скарги на виражену загальну слабкість, зниження працездатності, періодичну сухість, спрагу, ниючий біль в правому підребер'ї та епігастральній ділянці, гіркоту в роті, нестабільність глікемії, АТ, похудіння. Періодично має задишку при підйомі на один-два сходові прольоти, інколи виникає стискаючий біль у лівій половині грудної клітки.

*Анамнез захворювання:* на ЦД хворіє з 2002 р. Знаходиться на ЦТП Діабетон МР 120 мг на добу + глюкофаж 500 мг 2 рази. Контроль глікемії здійснює нерегулярно. Госпіталізований на планове лікування. Вперше антитіла до ВГС методом ІФА були виявлені в 2006 р. З 2006 р. періодично отримував лікування з використанням гепатопротекторів.

*Анамнез життя:* Згідно представленої медичної документації, у липні 2010 р. переніс інфаркт міокарда задньої стінки лівого шлуночка, тоді ж у період госпіталізації уперше були виявлені маркери вірусу гепатиту С (НСV Ab), надалі їхнє визначення не проводилося. Для обстеження та уточнення подальшої лікувальної тактики госпіталізований в ендокринологічне відділення ОКЛ.

*Об'єктивно* при огляді стан хворого відносно задовільний. Шкірні покриви бліді, чисті. При обстеженні пацієнта у відділенні за результатами антропометричних даних виявлено ожиріння II ступеня (ІМТ= 35,5 кг/м<sup>2</sup>). Над легеньми везикулярне дихання, хрипів немає. Тони серця ослаблені, ритмічні. Частота серцевих скорочень 90 за хв, АТ = 160/80 мм рт. ст. Живіт м'який, при пальпації чутливий у правому підребер'ї. Печінка на 1,5 см виступає з під краю реберної дуги. Селезінка не пальпується.

*Лабораторні дані.* Клінічний аналіз крові – без особливостей, окрім прискореної ШОЕ (17 мм / год). Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 23,0 мкмоль/л, АлАТ- 166 ОД/л, АсАТ- 86 ОД/л, ГГТП – 72 ОД/л; загальний білок – 77,8 г/л; тимолова проба – 16,4 од, протромбіновий індекс - 90%, креатинін - 60,9 мкм/л, глюкоза - 19,2 ммоль/л. Ліпідний профіль: ЗХ – 6,5 ммоль/л, ТГ - 2,8 ммоль/л, ЛПНЩ - 3,91 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,67 ммоль/л, індекс атерогенності – 6,3 од. При дослідженні крові на маркери ВГС встановлено: HBsAg «-», anti HBcor Ig M«-», anti HBcor Ig G «-», RNA HCV «+» методом ПЛР. Проведено генотипування ВГС – виявлено 1б генотип. Вірусне навантаження HCV RNA -  $3,3 \times 10^6$  МО/мл. Автоімунні маркери: ANA, AMA – негативні. ТТГ, аТПО, Т3в, Т4в – у межах норми. Загальний аналіз сечі: питома вага - 1015, білок – 0,141-194 г/л, еритроцити ч/зм. 5-8 в п/з, лейкоцити 2- 4 в п/з, епітелій +, слиз +, оксалати Са++. *Коливання цукру крові:* 11,7-24,4-13,2-10,3-16,8-22,9-18,1-15,1-10,2 ммоль/л. Глікований гемоглобін - 11,5 %. У добовій сечі (2,0 л), цукор – 2,7 %, ацетон – негативний, добова протеїнурія – 0,27 г.

При проведенні ФГДС і УЗО органів черевної порожнини ознак ЦП і портальної гіпертензії не виявлено. За даними УЗД виявлено ознаки хронічного гепатиту, печінка збільшена, дифузно ущільнена, грубозерниста, дещо неоднорідна, печінкові вени та ж. ходи не розширені. V. portae -12мм. Жовчний міхур V - 65x25мм з ущільненою стінкою, без конкрементів. Підшлункова залоза підвищеної ехогенності, грубозерниста з хвилястим контуром. Селезінка не збільшена. Виявлено ознаки стеатозу печінки II ступеню, дифузні зміни підшлункової залози. Для уточнення стадії фіброзу та стеатозу печінки було проведено неінвазивний тест ФіброМакс, де встановлено - F4, S2, A3 (рис. 7.11).

Пацієнт: Ш.

Дата народження: 1955-10-16

Стать: ч

Вік: 65

Вага: 109 kg

Ріст: 1.75 m

ІМТ: 35.5 kg/m<sup>2</sup>

#### Біомаркери

Дата здачі аналізів: 2013 10 03

Альфа2 Макроглобулін: 3.50 g/l

Гаптоглобін: 0.80 g/l

Аполіпопротеїн А1: 1.06 g/l

Білірубін: 23 μmol/l

Гама ГТ: 72 IU/l

АЛТ: 166 IU/l

АСТ: 86 IU/l

Рівень глюкози натще: 19.2 mmol/l

Загальний холестерин: 3.09 mmol/l

Тригліцериди: 2.8 mmol/l

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТЕСТІВ

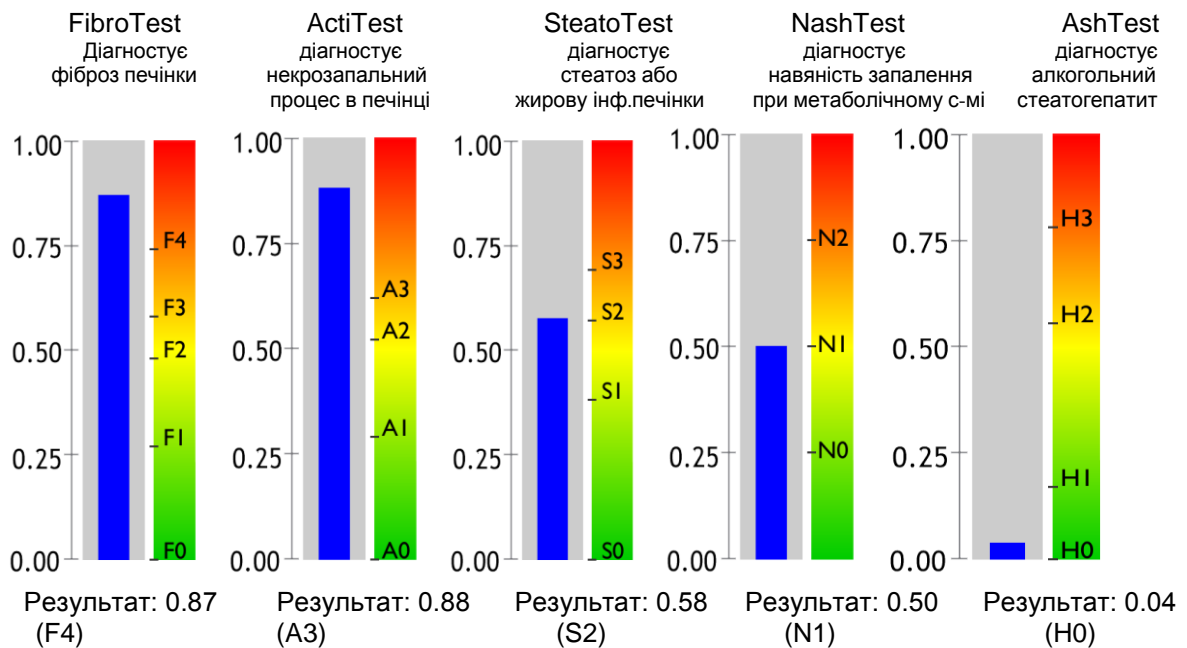


Рисунок 7.11. – Показники дослідження ФіброМакс до лікування

На ЕКГ – ознаки гіпертрофії міокарда лівого шлуночка. На ехоКГ - зона гіпокінезу по задній стінці лівого шлуночка, зниження фракції викиду.

*Консультація окуліста:* ОД/ОС=0,8/0,8 очі без ознак запалення, факосклероз. ДЗН блідо-рожеві, межі чіткі, калібр судин не змінений, в макулярній ділянці дегенеративні зміни сітківки.

*Клінічний діагноз:* хронічний гепатит С (HCV RNA+, 1) з помірним ступенем активності, асоційований з НАСГ. Ступінь фіброзу F4. Цукровий діабет 2- го типу, ст. декомпенсації. Ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарду у 2010 р. Гіпертонічна хвороба II стадії. Вікова дегенерація сітківки, пресбіопія на обох очах.

У даному випадку, враховуючи вік пацієнта, чоловічу стать, високу біохімічну активність, високе вірусне навантаження, був значний ризик швидкого прогресування HCV-інфекції. Однак, із-за важкої супутньої патології (ішемічна хвороба серця, недавно перенесений інфаркт міокарда, тяжкий цукровий діабет, дегенеративні зміни сітківки) ухвалено рішення про недоцільність проведення противірусної терапії.

Для попередження подальшого формування цирозу печінки та його прогресування призначено адеметіонін по 800 мг в/в 1 раз в день 10 днів, з подальшим пероральним прийомом цієї ж дози препарату ще 20 днів з одночасним прийомом УДХК у дозуванні по 500 мг на ніч довготривало (12 місяців). Адеметіонін повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях лікування.

На тлі терапії позитивні зміни відбулися не тільки в самопочутті хворого, а і в біохімічних показниках крові. Встановлено поступове зниження рівня сироваткових трансаміназ, аж до нормалізації через місяць від початку лікування. В кінці 12-го місяця терапії відмічено зменшення вірусного навантаження на 2 log. В кінці терапії реєструється регрес СП, що підтверджено зменшенням показника стеатозу майже у 2 рази за даними ФіброМаксу (0,58 проти 0,23) (рис.7.12).

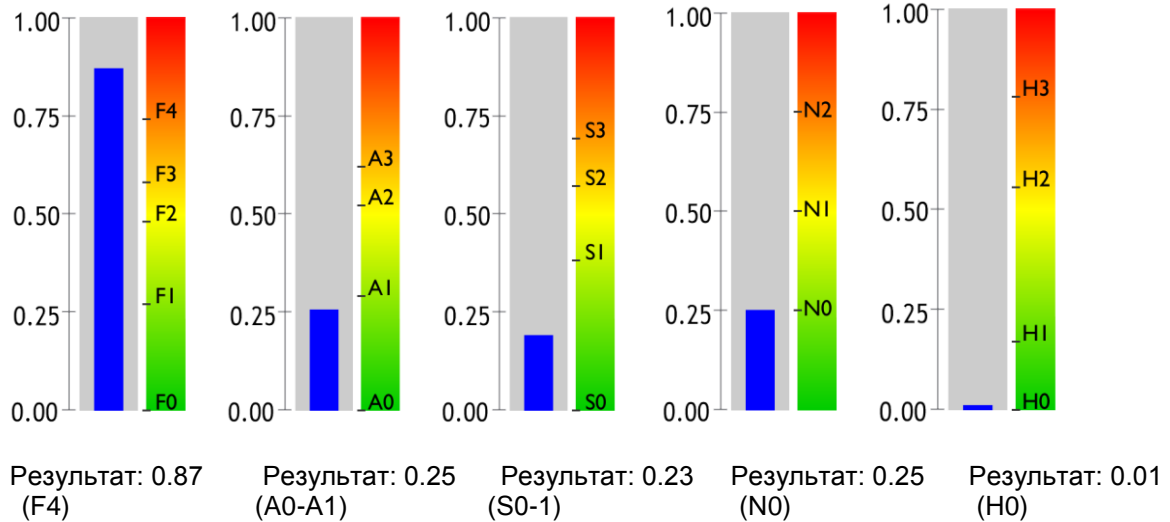


Рисунок 7.12. – Показники ФіброМакс після проведення гепатопротекторної терапії

Отже, у випадку неможливості проведення ПВТ доцільне призначення тривалого курсу адеметіоніну у поєднанні з УДХК за вище наведеною схемою.

### Висновки

Отримані результати дають змогу стверджувати, що СП є несприятливою прогностичною ознакою при проведенні ПВТ за наявності ЦД-2, як при інфікуванні 1 так і 3 генотипом ВГС. Встановлено, що частота досягнення СВВ у пацієнтів із ХГС та ЦД-2 є достовірно вищою при додатковому введенні до стандартної ПВТ адеметіоніну та УДХК, порівняно із самою ПВТ (57,7 % проти 34,4 %;  $p < 0,05$ ) та супроводжується зменшенням ступеня стеатозу у 66,7 % пацієнтів проти 10,0 % відповідно ( $p < 0,001$ ). Додаткове одночасне введення адеметіоніну та УДХК до стандартної ПВТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з високою достовірністю ( $p < 0,001$ ) зменшує частоту та тяжкість її небажаних ефектів. У хворих, що отримували терапію «супроводу», небажані ефекти ПВТ виникали у 5 разів рідше, на відміну від хворих, що її не отримували (21 % проти 100 % осіб, відповідно;  $p < 0,001$ ).

Доведена перевага одночасного призначення адеметіоніну та УДХК у хворих на ХГС поєднаний з тяжкою формою ЦД-2 порівняно з монотерапією УДХК або адеметіоніном, у вигляді зникнення або зменшення астеновегетативного синдрому, диспептичного, свербіжу шкіри та болю і важкості у правому підребер'ї у 86,1 % у хворих I групи проти 59,4 % і 56,7 % - II і III груп ( $p < 0,05$ ) відповідно, що супроводжувалось достовірно частішою нормалізацією маркерів холестазу (загального білірубіну, ЛФ, ГГТП - у 83,3 % у хворих I групи проти 63,3 % 68,7 % II і III груп відповідно;  $p < 0,05$ ).

Окрім того, у 1а групі відмічена не лише нижча частота ерадикації вірусу, але й пізніше його зникнення під впливом специфічної ПВТ.

Успішна ПВТ супроводжувалась зворотнім розвитком СП у 90,5% пацієнтів 1б групи, у той час, як серед хворих 1а групи, досягнення СВВ вело тільки до часткового зворотного розвитку СП. Регрес СП після ерадикації вірусу серед хворих 1б групи підтверджує гіпотезу про прямий вплив ВГС на формування СП у даної категорії пацієнтів. В той же час, відсутність зменшення ознак СП у 88,9% пацієнтів 1а групи вказує на домінування метаболічних факторів стеатозу у хворих даної групи.

Отже, у хворих на ХГС на тлі ЦД-2, проведення ПВТ можливо тільки за умови призначення терапії «супроводу», якою є адеметіонін у поєднанні з УДХК у вище наведених схемах, при уважному моніторингу лабораторних показників та з корекцією при необхідності доз препаратів ПВТ згідно з розробленими алгоритмами.

#### **Матеріали даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:**

1. Альтернативні схеми лікування хворих на хронічні вірусні гепатити / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич, С. Е. Дербак, В. Е. Віщак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2005. – Випуск 26. – С.92-95.

2. Використання антрацію у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, В. Ю. Коваль, Я. С. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2011. – №41. – С.304-308.
3. Дербак М. А. Лікування хронічного гепатиту С у хворих із цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2013. – Випуск 1 (46). – С.20-25.
4. Дербак М. А. Коррекция побочных эффектов противовирусной терапии при лечении хронического гепатита С у больных с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак // Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. – 2013. – №2 (47). – С.23-28.
5. Дербак М. А. Оценка влияния урсофалька на показатели липидного спектра крови у больных хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Н. В. Розумик, О. Т. Олексик // Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. – 2013. – №3 (48). – С.23-28.
6. Дербак М. А. Ефективність альтернативної терапії хронічного гепатиту С у хворих з цукровим діабетом / М. А. Дербак // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Випуск 3, том 1 (102). – С.66-71.
7. Дербак М. А. Коррекция дислипидемии у больных коморбидной патологией печени / М. А. Дербак, П. О. Болдиджар // Медицинские новости Грузии. – 2014. – №1(226) – С.25-31.
8. Дербак М. А. Коррекция холестаза у больных с коморбидной патологией печени / М. А. Дербак, С. В. Цяпечь, Г. Б. Цяпечь // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – 1(31). – С.38-44.
9. Дербак М. А. Адеметіонін - нова складова етіопатогенетичної терапії хронічного гепатиту С у хворих із цукровим діабетом / М. А. Дербак // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 1(33). – С.101-105.
10. Дербак М. А. Коррекция дислипидемии при хроническом гепатите С у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий // Медицинский академический журнал. Специальный выпуск. Материалы III



Российского конгресса «Метаболический синдром: Междисциплинарные проблемы» (23-24 октября 2013г., Санкт-Петербург). – 2013. – С.63-64.

11. Оценка эффективности комплексной терапии у больных с хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Н. В. Розумик, Н. И. Брич, Й. И. Пичкаръ, О. М. Крафчик // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №40. Материалы XVIII Российского конгресса «Гепатология сегодня» (17-19 марта 2013г., Москва). – 2013. – № 2, том XXIII. – С.29.

12. Возможности лечения хронического гепатита С у больных сахарным диабетом / М. А. Дербак, О. Т. Олексик, Н. В. Розумик, В. Ю. Коваль // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №43. Материалы XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня» (24 - 26 марта 2014 г., Россия, Москва) –2014.– №1, том XXIV. – С.22.

13. Гепатопротекторна терапія у лікуванні холестазу змішаного генезу / М. А. Дербак, Е. Й. Архий, О. М. Москаль, Н. І. Брич, Я. Ф. Рішко, О. Т. Олексик // Людина та ліки – Україна. VI Національний конгрес: тези доповідей (1-3 квітня 2014). – Київ, 2014. – С.12.

14. Дербак М. А. Коррекция холестаза сметанного генеза / М. А. Дербак, Я. В. Лазур // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (м. Харків, 5 листопада 2015.). – Харків. – 2015. – С.63.

15. Дербак М. А. Альтернативна терапія хронічного гепатиту С /М. А. Дербак, Я. Ф. Рішко // Людина та ліки – Україна. IX національний конгрес: тези доповідей (м. Київ, 31 березня-1 квітня 2016). – Київ, 2016. – С.8-9.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХГС на сьогоднішній день є однією із провідних причин патології печінки у всьому світі, прогресування якої веде до формування цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, як кінцевої стадії захворювання. Кількість хворих на ХГС становить близько 200 млн. осіб. Проте, на думку багатьох дослідників, фактичні показники захворюваності та поширення ВГС перевищують дані офіційної статистики у 5 - 8 разів. На сьогодні з'являється все більше даних, які підтверджують пряму дію ВГС на метаболізм глюкози [18, 19, 22]. У хворих на ХГС частіше реєструється ЦД-2 та інсулінорезистентність, а ніж у хворих на ХГВ та інших хворих неінфікованих вірусами гепатиту [20, 31]. При цьому ряд дослідників віднесли ЦД-2 до позапечінкових ознак ВГС [23, 24, 25, 31]. Часте поєднання ХГС та ЦД-2 зумовлює взаємний вплив цих патологічних станів. При такій комбінації захворювань існує підвищений ризик прогресування ураження печінки.

Основним етіотропним методом лікування хворих на ХГС залишається комбінована терапія пегильованим інтерфероном- $\alpha$  у комбінації з рибавірином, що значно підвищує частоту СВВ до 60-80 % [56, 58, 97, 125 ].

Незважаючи на досить високу ефективність ПВТ, у значної частини пацієнтів виникає ряд небажаних явищ, які погіршують якість життя, прихильність до лікування та ведуть у кінцевому результаті до зменшення дози протівірусних препаратів або їх відміни, що супроводжується достовірним зниженням частоти СВВ [115, 240 ].

У хворих на ЦД-2 часто супутньою є НАЖХП, що є предиктором негативної вірусологічної відповіді. Обговорюється кілька найбільш вірогідних причин зниження частоти СВВ при ожирінні та НАЖХП, а саме зниження біодоступності  $\alpha$ -інтерферону, зокрема зниження його здатності впливати на мембрану гепатоцитів за наявності стеатозу, імунну дисрегуляцію, супресія цитокінів при ожирінні [106].

Але не має чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатозу та стеатогепатиту невірусної етіології запропоновані препарати із групи бігуанідів та глітазонів, що сприяють зниженню інсулінорезистентності, синтезу тригліцеридів, плазмових концентрацій глюкози та інсуліну [17,31]. Однак ці препарати можуть мати певну гепатотоксичну дію, що робить небажаним їхнє застосування у осіб із ХГС.

У хворих на ЦД-2, через наявність діабетичних ускладнень та частих супутніх патологій, ризик небажаних явищ ПВТ є підвищеним, у зв'язку з чим такі хворі вкрай рідко розглядаються, як кандидати для протівірусного лікування. Як наслідок, у хворих цієї категорії лікування нерідко обмежується тільки засобами патогенетичної терапії, що має на меті збільшити тривалість та покращити якість життя хворого. Тому, для зменшення виразності метаболічного стеатозу печінки та покращення переносимості ПВТ у таких хворих, є необхідним пошук нових схем терапії, які б дозволили завершити ПВТ.

Протягом тривалого часу вважалось, що кількість пацієнтів з ЦД, які мають супутню гастроентерологічну патологію (ГЕП) не відрізняється від такої ж в популяції загалом. Однак, протягом останніх 20 років завдяки більш поглибленому вивченню патогенезу і класифікації симптомів ЦД, був встановлений тісний патогенетичний зв'язок між гастроентерологічною симптоматикою та ЦД. На сьогодні у літературі можна зустріти результати невеликих досліджень про взаємозв'язок ГЕП та ЦД, однак їх висновки нерідко суперечать один одному [101]

На сторінках сайтів двох відомих закордонних організацій American Diabetes Association та National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases були опубліковані статистичні дані: «На тлі тривалого перебігу цукрового діабету у 10 % хворих розвиваються серйозні зорові порушення, у 60 % виявляються захворювання коронарних артерій, у 40 % пацієнтів

діагностується нефропатія, а у 50 - 60 % осіб відзначаються симптоми ураження шлунково-кишкового тракту» [142].

Для вивчення структури захворювань гепатобіліарної системи у хворих на ЦД-2 нами залучено 739 осіб. Серед хворих переважали особи із тяжким ступенем ЦД-2 (44,0 %) та субкомпенсованим вуглеводним обміном (72,9 %).

Аналізуючи отримані результати встановлено, що 95,1 % пацієнтів із ЦД-2 мають патологічні зміни з боку ШКТ. Причому, у всіх вікових категоріях найчастішою патологією є НАЖХП, сягаючи найвищого показника (78,1 %) у віці 51-60 років. Це пояснюється патогенетичною особливістю ЦД-2, який формується у осіб з метаболічним синдромом, і в основі якого лежить поєднання порушення обміну вуглеводів з вираженими змінами ліпідного обміну - дисліпідемія. Оскільки НАЖХП та ЦД-2 мають спільні патогенетичні механізми, вони часто поєднуються і потенціюють один одного. Розвиток НАЖХП призводить до прогресування метаболічних порушень і збільшує ризик виникнення ускладнень ЦД-2 [192, 259, 276].

Серед хворих віком 41-50 років високою є частота виявлення ДЖВШ- (69,8 %). Це, на нашу думку, може бути проявом автономної полінейропатії, що має універсальний характер, та знаходить відображення у її проекціях на ШКТ. Розвиток гіпертонічно – гіперкінетичної дискінезії жовчних шляхів у хворих на ЦД-2 відбувається на тлі порушення функціонування автономної нервової системи. Причому, це захворювання виникає у початковій стадії ЦД-2, у більшості осіб із вперше виявленим захворюванням. Найбільшою мірою виражена гіпотонія жовчного міхура спостерігається у хворих з тривалим перебігом ЦД та тяжкими нефропатіями.

Можливою причиною поширеності хронічного холецистититу у хворих на ЦД-2 (13,4%) є інсулінорезистентність та порушення балансу інсуліну. За умов порушення обміну речовин, властивого ЦД, значно пригнічуються репаративні процеси та опірність організму до гнійної інфекції [10]. Порушення глікемічного контролю зумовлює ще більше порушення ліпідного балансу, що є вирішальним чинником для прогресування

літогенних властивостей жовчі [3]. Найчастіше ХХ зареєстровано у групі хворих віком 41-50 років - 23,5 %.

Нами вивчено частоту гастроентерологічної патології в залежності від тривалості ЦД-2. У хворих з тривалістю ЦД-2 до 5-ти років найчастіше виявлено різних ступенів НАЖХП - 76,3 % хворих. Друге місце займає хронічний панкреатит -15,2 %, пік якого припадає на тривалість ЦД-2 до 10 років та третє – ХГС – 9,1 %. НАЖХП залишається провідною супутньою гастроентерологічною патологією ЦД-2 протягом всього часу.

Варто звернути увагу на виникнення ЖКХ, яка найчастіше реєструється у хворих з тривалістю ЦД-2 більше 10 років та віком старше 50 років і складає – 7,9 % проти 1,8 до 5 років ( $p < 0,05$ ). Це зумовлено цілим рядом факторів, провідним із яких є порушення ліпідного обміну. Останнім часом ЦД-2 розглядається як передумова в розвитку ЖКХ. За даними літератури у пацієнтів, що хворіють на ЦД, частота виявлення каменів в жовчному міхурі в два рази більша ніж у загальній популяції. Це, певною мірою, зумовлено метаболічними порушеннями при ЦД-2, які сприяють порушенню колоїдної стабільності жовчі, зі збільшенням її літогенності. Даний ефект веде до порушення рівноваги між основними компонентами жовчі. При цьому холелітіаз частіше виявляють у хворих на ЦД 2-го типу і асоціюється з такими факторами ризику, як старший вік, високий індекс маси тіла, жіноча стать, генетична схильність, вживання алкоголю, висока концентрація тригліцеридів і холестерина ЛПНЩ в плазмі крові [5].

Також на розвиток ЖКХ впливають зміни функції центральної нервової системи, зумовлені нестачею інсуліну. Це свідчить про додатковий патогенетичний механізм ураження гепетобіліарної системи у хворих на ЖКХ зі супутнім ЦД.

Отже, оцінка аналізу частоти гастроентерологічної патології в залежності від тривалості ЦД-2 показала, що є захворювання, які зустрічаються в перші роки виникнення ЦД-2, а є ті патології, які виникають пізніше. Так, до ранніх гастроентерологічних патологій у хворих з ЦД-2

тривалістю до 5 років, а інколи і одночасно із першим виявленням ЦД-2, слід віднести НАЖХП (76,5 %), ДЖВШ та ХП (15,2 %). Не виключено, що саме ці захворювання сприяють виникненню ЦД-2.

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що домінуючою серед супутніх патологій гепатобіліарної системи у хворих на ЦД-2 є НАЖХП, яка виявлена у 5,7 раза частіше ніж ХХ, у 5 разів частіше ніж ХП та у 3 рази – ніж ДЖВШ ( $p < 0,05$ ).

Отже, у хворих на ЦД-2 закономірним є розвиток та прогресування уражень гепатобіліарної системи, зумовлених порушеннями всіх видів обміну речовин з чіткими ознаками участі нервової та гуморальної дизрегуляції (переважно біліарної системи).

Протягом тривалого часу вважалось, що кількість пацієнтів з ЦД, які мають супутню гастроентерологічну патологію (ГЕП) не відрізняється від такої ж в популяції загалом. Однак, протягом останніх 20 років завдяки більш поглибленому вивченню патогенезу і класифікації симптомів ЦД, був встановлений тісний патогенетичний зв'язок між гастроентерологічною симптоматикою та ЦД. На сьогодні у літературі можна зустріти результати невеликих досліджень про взаємозв'язок ГЕП та ЦД, однак їх висновки нерідко суперечать один одному [101]

Наші дані співпадають із статистичними даними, які були опубліковані на сторінках сайтів двох відомих закордонних організацій American Diabetes Association та National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases про те, що «На тлі тривалого перебігу цукрового діабету у 10 % хворих розвиваються серйозні зорові порушення, у 60 % виявляються захворювання коронарних артерій, у 40 % пацієнтів діагностується нефропатія, а у 50 - 60 % осіб відзначаються симптоми ураження шлунково-кишкового тракту» [142].

З огляду на значне поширення патології гепатобіліарної системи у хворих на ЦД-2 та часті парентеральні втручання, які є неминучими при виникненні пізніх діабетичних ускладнень нами обстежено 739 хворих на ЦД-2 на маркери вірусних гепатитів (ВГ) В і С.

Встановлено, що у хворих на ЦД-2 антиВГС зустрічаються у 5,5 разів частіше, а ніж у донорів крові (9,7 % проти 1,7 %). У хворих на ЦД-2 частіше зустрічається інфікування ВГС (9,7 %), а ніж ВГВ (2,9 %).

Отримані нами дані перекликаються з даними закордонних науковців. Так, група авторів під керівництвом з S.Rouabhia в 2006 році на конгресі ALFEDIAM у Парижі надала дані ретроспективних досліджень, що залучали до обстеження 740 пацієнтів, що проживали в Алжирі. Ними було доведено, що поширеність HCV вище серед пацієнтів із ЦД-2, і антитіла до ВГС виявлено у 17,5 % хворих на ЦД-2 і 8,4 % хворих без ЦД-2 ( $p < 0.01$ ). Однак, після аналізу віку хворих, ця відмінність статистично значимою виявилася тільки у пацієнтів у віці між 40 і 65 роками (22,2 % проти 9,3 %,  $p = 0,024$ ) [240].

Детальний аналіз частоти інфікування хворих на ЦД-2 ВГС показав, що прямо пропорційно із збільшенням тривалості ЦД-2 зростає частота інфікування ВГС і становить при тривалості захворювання до 5 років - 9,1 %, а при 21 році більше 22 %. Також відмічено, що майже половина, а саме 49,7 % хворих на ЦД-2 інфікованих ВГС мають тяжку форму ЦД-2. Охарактеризовано вікові категорії інфікування ВГС хворих на ЦД-2, де показано, що найбільший відсоток інфікованих припадає на вікову групу 41-50 років (21,3 %), що співпадає з даними отриманими Amedeo L. et al., 2009 [240].

Для вивчення перебігу ХГС у хворих на ЦД-2 до обстеження залучено 602 осіб, з яких - 177 з ХГС поєднаним із ЦД-2 (1 група), 275 – ЦД-2 (2 група) та 150 - ХГС без ЦД-2 (3 група). При вивченні клінічної картини ХГС у хворих в залежності від наявності ЦД-2 виявлені певні особливості.

Оскільки 59,8 % хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 мали надмірну вагу, нами проведено оцінку клінічних симптомів у хворих у залежності від трофологічного статусу. Проведений аналіз клінічних симптомів ХГС у залежності від трофологічного статусу показав, що у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з ПМТ у 1,9 раза частіше реєструвалась біль та важкість у

правому підребер'ї, ніж у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 та НМТ, та у 5,7 і 1,7 раза частіше, а ніж у хворих з ХГС з НМТ та ХГС з ПМТ відповідно. У хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з ПМТ у 1,5 раза частіше зареєстровано свербіж шкіри, а ніж у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з ПМТ та у 2,2 раза частіше, а ніж у хворих на ХГС з ПМТ ( $p < 0,05$ ) відповідно. Більша частота та вираженість клінічних ознак захворювання серед пацієнтів ХГС поєднаним з ЦД-2 з ПМТ ймовірно зумовлена наявністю поєданого ураження печінки при одночасному ХГС та НАЖХП, що є супутньою при ЦД-2.

Отже, проведена нами оцінка клінічних симптомів ХГС у залежності від трофологічного статусу показала, що ЦД-2 в поєднанні з ПМТ обтяжує клінічний перебіг ХГС та веде до більш вираженої симптоматичної картини.

Оцінюючи активність патологічного процесу нами з'ясовано, що у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з ПМТ у 2,2 раза частіше реєструється висока ступінь активності, а ніж у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з НМТ ( $p < 0,05$ ), що свідчить про більш глибокі процеси руйнування гепатоцитів внаслідок поєданого ураження печінки. Достовірно вищі ( $p < 0,05$ ) рівні загального білірубину, ЛФ та ГГТП у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, у порівнянні з хворими без ЦД-2, вказують на переважання у цих хворих синдрому холестазу.

Варто звернути увагу на показники ліпідного складу крові аналіз яких показав, що рівні ЗХ були достовірно підвищені ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів усіх груп. Та необхідно підкреслити, що достовірно найвищий рівень ЗХ сироватки крові ( $6,14 \pm 0,19$  ммоль/л), зареєстровано у хворих на ЦД-2 без ХГС з ПМТ, що вірогідно відрізняється від відповідного показника усіх інших груп ( $p = 0,024$ ). Викликають інтерес отримані показники ліпідного обміну у хворих на ХГС без ЦД-2, де на тлі підвищеного рівня ЗХ ( $5,65 \pm 0,41$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) показники ТГ, ЛПНЩ, ЛПВЩ достовірно не відрізняються ( $p = 0,17$ ) від групи контролю, що підтверджує найбільш ймовірний вірус-індукований генез розвитку дисліпідемії у цих хворих. Отже, особливістю ліпідного спектру крові хворих на ХГС поєднаний із ЦД є менш виражене



підвищення концентрації ТГ і холестерину ЛПНЩ, ніж у хворих тільки з ЦД-2, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів та тим, що ліпідні структури приймають участь у морфогенезі віріону, і "складання" HCV здійснюється в тісному контакті з молекулами ЛПНЩ [7].

Зміни показників ліпідного спектру крові виявлено у 76,4 % хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, що є предиктором негативної вірусологічної відповіді при проведенні противірусної терапії та потребує призначення додаткових засобів корекції. Результати аналізу порушень ліпідотранспортної системи, залежно від наявності чи відсутності ХГС засвідчили про значне зростання концентрації головного компоненту білка ЛПНЩ та хіломікронів - АпоВ у 1 і 2 групах хворих, із максимальним його наростанням у хворих 2а і 2б груп. Виявлені підвищення концентрації Апо В у хворих з ХГС+ЦД-2 є раннім критерієм порушення ліпідного профілю. Нами виявлено, що виразність порушень ліпідного обміну корелює з показниками активності трансаміназ. Так, більш виражена дисліпідемія, як по фракціях холестерину (ЛПВЩ і ЛПНЩ) і тригліцеридам, так і по аполіпопротеїнам, у першу чергу Апо-В, зареєстрована у хворих на ХГС із ЦД-2, які мали підвищений рівень АЛАТ у межах 3-5 норм.

Поєднання двох патологій ХГС-ЦД-2 зумовлює більш глибокі морфологічні зміни у печінці. Варто звернути увагу на той факт, що у хворих з поєднаною патологією ХГС+ЦД-2 у 2 рази частіше виявлено високі стадії фіброзу печінки F3- F4, ніж у хворих на ХГС без ЦД-2. Ступінь фіброзу F3- F4 мали 65,5 % (116) осіб 1 групи, проти 32,7 % (49) хворих 3 групи ( $p < 0,05$ ). Необхідно підкреслити, що ступінь фіброзу печінки залежав від генотипу ВГС, як у хворих на ХГС з ЦД-2 та без нього. Нами встановлено, що в обох групах хворих з 1 генотипом ВГС реєструвався достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше важкий ступінь фіброзу -F3-4, а ніж у хворих з не «1» генотипом та найвищим був у групі хворих з поєднаною патологією ХГС+ЦД-2.

За результатами дослідження Фібромакс встановлено, що у хворих 1 групи частіше, а ніж у пацієнтів 2 та 3 групи був виражений стеатоз печінки S 2-3 (45,2 % проти 30,2 % та 27,0 % хворих). Статистичний аналіз продемонстрував, що приєднання ЦД-2 до ХГС збільшує частоту виявлення стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2 = 4,8$ ,  $p < 0,05$ ). Наші дані перекликаються із даними отриманими іншими науковцями, якими доведено, що на виразність стеатозу печінки у хворих на ХГС впливає наявність абдомінального ожиріння [127].

Вивчаючи показники вуглеводного обміну у хворих на ХГС без ЦД-2 нами враховані наукові дані про те, що за оцінкою різних авторів, у 20-60 % хворих на ХГС є підвищене всмоктування заліза із продуктів харчування з наступним його відкладанням у паренхіматозних органах, що веде до формування синдрому перевантаження залізом (СПЗ) [157, 199, 316, 343]. Найбільш часто при СПЗ уражається печінка - орган, що депонує залізо для фізіологічних потреб. Основними патологічними станами у результаті перевантаження залізом є фіброз та цироз печінки [10, 186].

Дослідження стану метаболізму заліза у хворих на ХГС показало, що сироватковий показник феритину був підвищеним у 64,0 %. Середній рівень феритину в сироватці крові у хворих ХГС був вірогідно ( $p < 0,01$ ) підвищений у порівнянні з відповідним значенням групи контролю і становив  $168,2 \pm 22,5$  нг/моль проти  $72,8 \pm 15,2$  нг/моль.

Вивчення рівня сироваткового феритину в залежності від трофологічного статусу встановило, що у пацієнтів із ХГС та ПМТ рівень сироваткового феритину був вищим, ніж у осіб ХГС та НМТ, а також у осіб з ХГС із супутнім маніфестним ЦД-2 ( $p < 0,05-0,001$ ). Максимально високий показник сироваткового феритину у хворих з ПМТ дозволяє припустити, що рівень феритину, який характеризує навантаження організму залізом, може змінюватися у процесі переходу від метаболічного синдрому (стадія предіабету) до маніфестації ЦД-2, оскільки ПМТ є одним із метаболічних факторів ризику ЦД-2.

Сироватковий феритин вміщує лише 15–20 % загального заліза, та його рівень у крові завжди пропорційний запасам заліза в організмі. При визначенні рівня заліза у хворих з ХГС з різною реплікативною активністю встановлено, що у хворих з високим вірусним навантаженням його рівні були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) за показники у хворих із низьким вірусним навантаженням ( $32,3 \pm 1,8$  мкмоль/л проти  $23,2 \pm 1,5$  мкмоль/л). Отже, вірусіндукована акумуляція заліза в гепатоцитах, сприяє експресії генів HCV, тобто збільшенню реплікативної активності, що є одним із численних механізмів самозбереження вірусної популяції [18]. Таким чином, виникає замкнуте коло.

Встановлено, що у хворих на ХГС із підвищеними рівнями заліза та феритину, не залежно від трофологічного статусу, відмічено високі рівні С-пептиду, які королюють в організмі людини з рівнем ендогенного інсуліну та є ознакою гіперінсулінемії та інсулінорезистентності. У хворих на ХГС без ЦД-2, як з НМТ так і з ПМТ, рівні С-пептиду є підвищеними ( $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л та  $5,18 \pm 0,71$  ммоль/л при показниках контролю  $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), що може свідчити про наявність вірусіндукованої інсулінорезистентності. У хворих з ХГС на етапі сформованого ЦД-2 рівень С-пептиду знаходиться на нижній межі норми ( $0,92 \pm 0,06$  ммоль/л та  $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л), що доводить факт недостатності функціональної активності  $\beta$ -клітин ПЗ.

При вивченні взаємозв'язку метаболізма заліза та рівня С-пептиду між собою у хворих на ХГС порушення вуглеводного обміну діагностовано у 30,8%, пацієнтів із СПЗ та 3,7% - з нормальним метаболізмом заліза, що є статистично значимим ( $p = 0,03$ ).

Отримані дані дозволяють стверджувати, що наявність СПЗ є досить значним фактором у розвитку порушень метаболізму вуглеводів у хворих на ХГС. А підвищений рівень сироваткового феритину є чутливим тестом для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ЦД-2 у хворих ХГС.

Таким чином, виникає замкнуте коло. Також є повідомлення про те, що на швидкість поглинання заліза впливає наявність або відсутність запальних цитокінів [160].

Також у літературі є повідомлення про те, що на швидкість поглинання заліза впливає наявність або відсутність запальних цитокінів [46]. Оскільки рівень сироваткового феритину був найвищим у пацієнтів із ХГС та ПМТ, та відомо, що в жировій тканині виробляється ФНП- $\alpha$ , що інгібує дію інсуліну через зниження функції інсулінових рецепторів, нам було цікавим визначити рівень цього цитокіну у хворих на ХГС та співставити його значення з іншими імунно-ендокринними показниками. Отримані результати показали, що вміст ФНП- $\alpha$  був підвищеним у 61,0 % хворих на ХГС із ПМТ, переважно у осіб чоловічої статі. Середнє значення ФНП- $\alpha$  склало  $27,82 \pm 1,16$  пг/мл, що вірогідно ( $p < 0,01$ ) вище у порівнянні з відповідним значенням контрольної групи.

Так, як однією із основних ланок патологічних змін при надмірному накопиченні заліза в організмі є його здатність пригнічувати клітинами жирової тканини секрецію адипонектину, нами вивчено рівні гормонів жирової тканини у хворих на ХГС з ПМТ. Виявлено знижену сироваткову концентрацію адипонектину, яка корелює із ступенем стеатозу печінки, та підвищеним рівнем лептину у хворих на ХГС з ПМТ, яка є більш виразною, ніж у пацієнтів з ХГС з НМТ. Також відмічено, що найбільші концентрації лептину спостерігаються у осіб із ЦД-2 поєднаним з ХГС та осіб з ХГС з ПМТ. Із збільшенням рівня лептину та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин підвищується ступінь стеатозу печінки за даними ФіброМаксу, доповненими УЗД.

Варто зауважити, що у хворих на ХГС дисбаланс гормонів жирової тканини у вигляді зниження вмісту адипонектину та підвищення вмісту лептину відмічено не залежно від тріфологічного статусу.

Встановлено, що підвищення показників метаболізму заліза відіграє важливу роль у регуляції та розвитку запалення, ушкодження і фіброзу

печінкової тканини, через здатність ним пригнічувати вироблення адипонектину жировою тканиною, наслідком дефіциту якого є втрата здатності утилізувати глюкозу тканинами, тобто порушується обмін глюкози і формується ЦД-2.

Враховуючи здатність ВГС ініціювати автоімунні процеси в організмі, у рамках даного дослідження, у 177 пацієнтів з ХГС поєднаним з ЦД-2, оцінювалася частота виявлення автоімунних антитіл. Високоспецифічні маркери автоімунного гепатиту/ перехресного синдрому (анти-LKM -1, анти-SLA і анти-LC -1) у жодного хворого виявлені не були.

За сучасними даними при імунологічних дослідженнях високоспецифічними маркерами автоімунних процесів в  $\beta$ - клітинах є антитіла GADA і ICA. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив реплікативної активності ВГС на частоту виявлення GADA і ICA. Однак, у роботах F. Cassani й соавт., B.D. Clifford і співавт. є вказівки на виявлення автоантитіл до клітин печінки у хворих з HCV-інфекцією, без уточнення вірусного навантаження [6,7]. Тому, у даному дослідженні було важливим уточнити взаємозв'язок маркерів автоімунної агресії, основних ланок гомеостазу вуглеводного обміну з вірусним навантаженням HCV.

У результаті проведених досліджень у 57,6 % хворих на ХГС з ЦД-2 виявлено ті або інші автоантитіла до клітин підшлункової залози. Статистично значимо більш висока частота виявлення GADA - 41,2 % була у хворих на ХГС із ЦД-2, а ніж у хворих без ХГС 5,5 % (  $p < 0,001$ ). Частота виявлення GADA залежала від ступеня вірусного навантаження. Так, у групі хворих з високим вірусним навантаженням вона склала 63,4 %, а в групі з низьким - 26,4 %.

Відповідно до вищевказаного розподілу у цих ж групах було вивчено частоту виявлення ICA у сироватці крові. Проведений аналіз показав більш високу частоту виявлення ICA у хворих 1-ої групи -16,4 %, у порівнянні із хворими 2-ої групи -1,8 % ( $p < 0,001$ ). Також, ICA - позитивних хворих виявилось значно більше в групі з високим вірусним навантаженням у

порівнянні із хворими з низьким вірусним навантаженням (23,9 % і 11,3 % відповідно).

Дані, отримані при проведенні аналізу частоти реєстрації GADA і ICA показали, що вірогідно частіше ( $p < 0,001$ ), у всіх групах визначалися GADA, а саме 41,2 % у інфікованих осіб проти 5,5 % у осіб без ВГС.

Таким чином, у 57,6 % хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС виявлено ті або інші автоантитіла до клітин підшлункової залози. Спостерігалася тенденція до збільшення частоти виявлення антитіл GADA у хворих із збільшенням тривалості захворювання. Це повністю відповідає раніше проведеному нами аналізу, що показав більш високу частоту виявлення ICA і GADA по окремо у сироватці крові у хворих на ЦД-2, інфікованих HCV.

На сьогодні відомо про особливий тип ЦД - LADA. За даними літератури, у хворих на LADA частота GADA і ICA вище в групах з НМТ або з невеликою надлишковою вагою та потреба в інсуліні формується швидко. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про частоту автоантитіл у хворих з поєднаним ХГС та ЦД-2 з різною масою тіла.

Враховуючи вищенаведене, було проведено вивчення частоти GADA і ICA у інфікованих і неінфікованих хворих на ЦД-2 у групах з різним ІМТ.

У інфікованих хворих з НМТ частота виявлення GADA в сироватці крові становила 42,6 %, з ПМТ – 62,0 %, з ожирінням 1 ступеня - 51,7 %, з ожирінням 2 ступеня - 40,0 %, у хворих з ожирінням 3 ступеня GADA не виявлялися.

Частота виявлення ICA в сироватці крові інфікованих хворих з НМТ склала - 4,3 %, з ПМТ – 32,0 %, з ожирінням 1 - 13,8 %, з ожирінням 2 ступеня - 10,0 %, з ожирінням 3 ступеня – 50 %. Отже, частота виявлення ICA переважала у хворих з ПМТ, а ніж у хворих з НМТ (32,0 %, проти 4,3 %, ( $p < 0,05$ ).

Частота виявлення одночасно двох видів аутоантитіл ICA і GADA у сироватці крові у хворих також не залежала від ІМТ ( $p > 0,05$ ). Вона склала у хворих з НМТ - 12,7 %, з ПМТ – 20,0 %, з ожирінням 1 ступеня - 12,1 %, з

ожирінням 2 ступеня - GADA і ICA одночасно не виявлялися, з ожирінням 3 ступеню – 50,0 %.

Аналізуючи частоту GADA і ICA у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з різним ІМТ, встановлена достовірно більша їх частота ( $p < 0,05$ ) у хворих з ПМТ, а ніж у хворих з НМТ, чого не спостерігається у хворих на LADA. Тобто, можна припустити, що HCV - інфекція ініціює виникнення автоімунних реакцій у підшлунковій залозі, з більшою частотою у групі хворих на ЦД 2 поєднаний з ХГС з високою реплікативною активністю.

У наведених нами раніше результатах власних досліджень показано значну роль HCV- інфекції у індукції автоімунних процесів до  $\beta$ - клітин у хворих на ЦД-2, що підтверджено високою частотою виявлення автоантитіл ICA і GADA. При ЦД-2 гормональний статус оцінюється на підставі визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ), або С-пептиду, концентрація в плазмі якого еквімолярна секреції інсуліну. Рівень С-пептиду є маркером залишкової інсулінової секреції у хворих на ЦД. Його визначення є загальноприйнятим для вивчення секреції інсуліну  $\beta$ - клітинами у хворих на ЦД, як 1, так і 2 типу, у тому числі, що отримують інсулін [6, 16].

Секреція С-пептиду у хворих на ЦД-2 залежить від цілого ряду факторів, у тому числі, від компенсації ЦД-2 і глюкозотоксичності, стану інсулінорезистентності в організмі, тривалості захворювання, віку хворого, тактики лікування, деяких агресивних факторів навколишнього середовища, наявності супутніх захворювань і т.д. Тому, ми вважали необхідним оцінити функціональний стан  $\beta$ - клітин за рівнем С-пептиду у хворих, об'єднаних одним основним фактором впливу на клітину - мішень, у даному випадку інфікуванням ВГС та наявними GADA або ICA.

Оцінюючи рівні секреції С-пептиду у хворих, в яких виявлені автоантитіла встановлено, що знижена його секреція вірогідно частіше, реєструвалася у хворих на ЦД-2 з ХГС, ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС, а саме в 38,2 % пацієнтів проти 5,0 % ( $p < 0,001$ ). У підгрупі хворих з виявленими автоантитілами та високим вірусним HCV навантаженням С-

пептид нижче норми зареєстровано у 51,6 % випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням у 17,5 % випадків ( $p < 0,02$ ). У групі хворих на ЦД-2 без ХГС, з наявними автоантитілами, зниження секреції С-пептиду спостерігалось лише у 1 хворого із 20 (5,0 %), що не підлягає порівнянню (табл. 5.4).

Отже, встановлено, що поєднання високої реплікативної активності HCV з автоімунною агресією має негативний вплив на функціональну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози, та веде до інсулінової недостатності. Отримані нами дані перекликаються із результатами надзвичайно важливого дослідження проведеного M. R. Heitmeier і співавт. (2001), яке розкриває механізми виникнення автоімунних деструктивних процесів у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози внаслідок дії вірусів. В експерименті ними було переконливо показано, що саме прегеномна РНК вірусів стимулює автоімунні процеси в Р-клітинах через посилення продукції ІЛ макрофагами, ІФН- $\gamma$ , оксиду азоту, інгібування синтезу інсуліну, що веде до деструктивних процесів у р-клітинах [313].

На сьогоднішній день автоантитіла до різних структур  $\beta$ -клітин ПЗ розглядають як імунологічні маркери  $\beta$ -клітинної деструкції. Їхнє самостійне значення в ініціації деструкції  $\beta$ -клітин кінцево не доведено. У розвитку каскаду біохімічних процесів, що зумовлюють деструкцію  $\beta$ -клітин, беруть участь прозапальні цитокіни та деякі інші медіатори [87, 97, 102, 111, 114, 117, 124, 135, 188, 197, 250, 251, 275]. У дизайні нашого дослідження визначення автоантитіл до  $\beta$ -клітин підшлункової залози відіграло ключову роль, оскільки дозволило дійти висновку про значення гепатотропних вірусів у ініціації автоімунних процесів до  $\beta$ -клітин ПЗ з наступною інсуліновою недостатністю.

У той же час доведено, що контакт із збудником є сигналом до секреції моноцитами/макрофагами запальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ФНП- $\alpha$  [66, 67, 72, 122]. Тому, нами вивчено значення деяких цитокінів, як центральних



медіаторів запалення, у механізмах автоімунних реакцій до  $\beta$ -клітин підшлункової залози у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2.

Нами встановлено, що порушення цитокінового профілю, були виразнішими у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 та з наявними автоантитілами, що характеризувалися підвищенням рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та менш суттєвим протизапальних - ІЛ-4.

Оскільки, ІЛ-1 $\beta$  бере участь у процесі деструкції  $\beta$ - клітин та є одним з головних медіаторів розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму [6, 108], ми визначали його вміст у сироватці крові хворих залежно від присутності автоантитіл до  $\beta$ - клітин GADA- і ICA.

Встановлено, що рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих 1 групи перевищував норму в середньому у 2,9 раза ( $p < 0,05$ ), тоді, як у 2-ій групі - у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). У всіх GADA- і ICA- позитивних хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, визначався високий рівень сироваткового ІЛ-1 $\beta$ . Вивчення залежності між вмістом прозапальних цитокінів та ступенем вірусної агресії у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 показало, що рівень ІЛ-1 $\beta$  є високим у всіх хворих незалежно від вірусного навантаження, що доводить, що навіть при низькому вірусному навантаженні зберігається латентний перебіг запального процесу в печінці. Із отриманих даних зроблено висновок, що HCV-інфекція, з високою реплікативною активністю посилює судинне запалення із масивним виробленням ІЛ-1 $\beta$ , який викликає деструкцію  $\beta$ -клітин острівцевого апарату підшлункової залози, та веде до інсулінової недостатності.

Значне підвищення рівня ІЛ-2, основною функцією імовірно якого є стимуляція специфічного клітинного імунітету, насамперед Т-клітин, у хворих 1 групи є наслідком дії ВГС на тлі ЦД-2. Рівень ІЛ-2 у пацієнтів 1 групи підвищувався більше ніж у 7 разів ( $p < 0,001$ ), проти зростання у 1,5 раза ( $p < 0,01$ ) у 2 групі хворих. Ці зміни можуть вести до розвитку вторинного імунодефіциту, та можуть супроводжуватись автоімунним ушкодженням органів-мішеней, забезпечують безперервність запального процесу з формуванням патологічного хибного кола [6].

Рівень ФНП- $\alpha$  у хворих 1 групи був у 2 рази вище за контроль ( $p < 0,01$ ), а у осіб 2 групи – у 1,9 раза ( $p < 0,01$ ). У той же час, рівні ФНП- $\alpha$  не відрізнялися між собою у всіх групах, ( $p > 0,05$ ), що свідчить про активну роль даного цитокіна у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника.

ФНП- $\alpha$  є багатофункціональним прозапальним цитокіном і має авто – і паракринні ефекти. ФНП- $\alpha$  секретується кількома типами клітин, у тому числі моноцитами, макрофагами, нейтрофілами і Т- клітинами, але і багато інших тканин, такі як ендотелій, жирова тканина або тканина нейронів здатні продукувати цей цитокін. У печінці, ФНП- $\alpha$  секретується безпосередньо гепатоцитами і клітинами Купфера [331]. Багато дослідників розглядають ФНП- $\alpha$ , як медіатор ІР при ожирінні [190, 257, 309].

Нами не знайдено зв'язку між ФНП- $\alpha$  та ІМТ у хворих на ЦД-2, хворих на ХГС з ЦД-2 та ЦД-2 без ХГС ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,08$  і  $r = -0,17$ ,  $p = 0,17$  відповідно).

Для оцінки взаємозв'язку ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  був проведений кореляційний аналіз, коефіцієнт якого склав  $r = 0,56$  ( $p < 0,001$ ). Виявлена залежність між цими двома цитокінами підтверджує однонаправленість їх дії.

Встановлена кореляція середнього ступеня між ІЛ-4 і ІЛ-1 ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ) і ІЛ-4 і ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ), підтверджує єдиний механізм регуляції та взаємозалежність системної і локальної дії даних цитокінів у хворих на ЦД-2, інфікованих HCV.

Перебіг ЦД-2 ґрунтується на численних порушеннях метаболічних процесів, на які впливає ряд факторів. Тому, при вивченні особливостей його перебігу ми аналізували показники вуглеводного обміну порівнюючи їх у хворих з ВГС та без нього.

У хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС частіше, ніж у хворих без ХГС спостерігалась лабільність перебігу захворювання зі схильністю до гіпоглікемій (у 2,6 раза,  $p < 0,05$ ), резистентності до пероральних цукрознижувальних засобів і кетоацидозу (у 3,1 раза,  $p < 0,05$ ). Крім того, у більшості пацієнтів із ХГС поєднаним з ЦД -2, реєструвалась декомпенсація

або субкомпенсація ЦД 2-го типу, що підтверджувалось підвищенням рівня глікемії натще до  $8,5 \pm 0,7$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), постпрандіальної — до  $15,1 \pm 1,9$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) -  $7,90 \pm 0,34$  % ( $p < 0,05$ ) за наявності глюкозурії у 81,9 % хворих ( $p < 0,01$ ) і мінімальної ацетонурії у 20,9 % хворих ( $p < 0,01$ ).

Аналізуючи ступінь важкості ЦД-2 встановлено, що тяжкий ступінь частіше мали хворі із ХГС (49,7 %), а ніж без вірусу (26,5 %) ( $p < 0,001$ ). У групі з високою вірусною активністю тяжкий ступінь ЦД-2 мали 64,8 % хворих, проти 39,6 % у групі з низькою вірусною активністю ( $p < 0,01$ ). Тобто, рівень реплікативної активності HCV суттєво впливав на клінічний перебіг діабету, обтяжуючи його. Отже, стає очевидним той факт, що існує суттєвий взаємозв'язок між реплікативною активністю HCV у хворих на ЦД-2 та ступенем тяжкості.

При дослідженні вуглеводного обміну з метою з'ясування ступеня компенсації та уточнення тяжкості перебігу у хворих на ХГС, ЦД-2 без ХГС ми відмітили, що рівень ГКН був достовірно ( $p < 0,05$ ) більший у 2-а групі та максимально високий ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 1-а групи порівняно з показниками 3-а групи (але при порівнянні 2-а та 3-а груп достовірність не виявлена).

Аналізуючи рівень HbA1c у хворих 1-ої та 2-ої груп встановлено, що у обох групах переважна більшість хворих була з субкомпенсованим ЦД-2 (73,4 % та 79,3% відповідно). Достовірну різницю відмічено між кількістю хворих з повною компенсацією та декомпенсацією вуглеводного обміну у хворих з ВГС та без нього. Так, декомпенсований перебіг ЦД-2 мали 22,6 % осіб з ХГС, що достовірно перевищує цей показник у хворих без ХГС, де таких хворих було 12,4 % ( $p < 0,05$ ). Також, серед хворих з ХГС та одночасним ЦД-2 порівняно з хворими без вірусу, у два рази було менше хворих з повною компенсацією вуглеводного обміну (4,0 % проти 8,4 % відповідно). Тобто інфікування ВГС сприяло порушенню вуглеводного балансу.

Вивчення впливу вірусного навантаження на ступінь компенсації вуглеводного обміну показало, що вірусне навантаження на вуглеводний обмін не впливає, оскільки 24,0 % хворих з високим вірусним навантаженням мали декомпенсований вуглеводний обмін, порівняно з хворими з низькою вірусною активністю, де цей показник склав 21,7 % ( $p > 0,05$ ).

Доведено, що порушення вуглеводного обміну спостерігалось у всіх хворих на ЦД-2, але найгірше досягнення його компенсації мало місце у пацієнтів 1-б групи із ХГС у поєднанні з ЦД-2, що було пов'язано з додатковим ураженням печінки та прогресуванням ЦД-2. Отже, більш істотні зміни вуглеводного обміну встановлено при поєднанні ХГС і ЦД-2 у хворих з ПМТ.

При вивченні діабетичних ускладнень у всіх хворих на ЦД-2 встановлено, що найбільш часто реєструється ДПНП - у 89,9 % осіб, ДР - у 37,5 %, ДН - у 30,6 %, ДС - у 7,9 %, ГПМК та ІМ - у 6,6 % та 7,9 % випадків відповідно.

В 1 групі хворих (інфіковані HCV) поширеність усіх діабетичних ускладнень була дещо вище, а ніж у групі 2 - (неінфіковані хворі). Але різниця не в усіх діабетичних ускладненнях сягала статистичної значимості ( $p > 0,05$ ).

Не виявлено статистично значимих відмінностей за частотою макроангіопатій - ГПМК та ГІМ між хворими першої та другої груп. Відсутність значного впливу ХГС на перебіг макроангіопатій (ГПМК і ГІМ) підтверджують отримані нами раніше дані про особливості порушень ліпідного обміну у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС, де встановлено менш виражене підвищення концентрації тригліцеридів і ЛПНЩ, а ніж у хворих тільки з ЦД-2, що може бути зумовлено зниженням синтетичної функції печінки в результаті цитолізу гепатоцитів та тим, що ліпідні структури приймають участь у морфогенезі віріону, і "складання" HCV здійснюється в тісному контакті з молекулами ЛПНЩ. Тобто, ця особливість полягає у відсутності статистично значних відмінностей по перевазі випадків

дисліпідемії у інфікованих хворих на ЦД-2 у порівнянні з неінфікованими. А одним з основних патогенетичних механізмів прогресування атеросклерозу є саме дисліпідемія.

Також не виявлено статистично значимих відмінностей розвитку цих двох ускладнень у групах інфікованих хворих, залежно від рівня амінотрансфераз (у нормі або вище). Реплікація, а відповідно, активність запального процесу при HCV- інфекції, має хвилеподібний перебіг. У сучасних роботах обговорюється, що не завжди реплікація говорить про активність запального процесу в печінці [51, 56]. У того самого хворого в різний період спостереження може визначатися різна активність гепатиту. Тому, у розвитку деяких діабетичних ускладнень, як вказувалося вище, імовірно, має значення сам факт інфікування організму та перебігу патологічних процесів на його тлі.

При вивченні частоти пізніх діабетичних ускладнень встановлено, що у хворих на ЦД-2 з HCV-інфекцією частіше, ніж у хворих без вірусу спостерігаються ДН та ДС (52,0 % і 29,5 % та 16,9 % і 4,7 % відповідно). Та більшу їх частоту виявлено у хворих з одночасно високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокінів. У хворих на ЦД-2 без ХГС такої закономірності не прослідковувалося.

Викликають інтерес дані про поширеність таких пізніх ускладнень як ДН та ДС у обстежуваних хворих. ДН мали 77,5 % хворих з високим вірусним навантаженням, та 34,9 % ( $p < 0,001$ ) з низьким. Розподіл за стадіями ДН у 1 групі хворих був наступним: 1 стадія відмічена у 10,7 % хворих, 2 стадія - у 16,4 % та 3 стадія - у 24,8 % хворих. У хворих 2-ої групи 1 стадія ДН реєструвалася в 14,9 %, 2 стадія - в 10,9 % та 3 стадія - в 3,6 %. Таким чином, у хворих на ЦД-2 з HCV-інфекцією частіше реєструються 2 та 3 стадія ДН, що характеризує більш глибокі судинні порушення. На наш погляд, це пояснюється тим, що антигени ВГС, а інколи і сама РНК HCV, можуть знаходитись в судинних структурах клубочків нирок, в інтерстиціальній тканині та безпосередньо в ендотелії судин нирок [4,7].

Важливою особливістю HCV-інфекції є надзвичайна здатність вірусу до тривалої персистенції в організмі хазяїна та безпосередня, пошкоджуюча дія на клітинному рівні, що і обтяжує перебіг ДН, а тому стан високого вірусного навантаження посилює ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків внаслідок гіперглікемії, чим прискорює прогресування ДН.

Встановлено, що прогресуючий перебіг діабетичних ангіопатій мали 76,6 % хворих на ЦД-2 з ХГС з високими рівнями прозапальних цитокінів.

За часом настання синдрому "діабетична стопа" у HCV- інфікованих у порівнянні з неінфікованими хворими отримані наступні результати. При тривалості ЦД-2 до 5 років у HCV - інфікованих частка хворих, що не мали ДС складала 94,9 %, у неінфікованих – 98,2 %, до 10 років – 90,4 % і 95,6 % і більше 15 років - 83,1 % і 92,4 % відповідно. Отже, дане ускладнення значно раніше формується у хворих на ЦД-2 інфікованих HCV.

В той же час частота деяких ускладнень у хворих з низьким вірусним навантаженням майже не відрізняється від частоти ускладнень у хворих без вірусу. Це насамперед ДР , ДПНП та ДН.

При вивченні частоти розвитку діабетичних ускладнень залежно від активності цитокінів було з'ясовано, що у хворих на ЦД-2 з ХГС всі вивчені макросудинні та мікросудинні ускладнення супроводжуються підвищеними рівнями ФНП- $\alpha$  та неоптерину. Це підтверджено літературними даними про багатофункціональність прозапальних цитокінів та їх ключову роль у розвитку та прогресуванні діабетичних ушкоджень [143,147].

При плануванні лікувальних заходів хронічного гепатиту С у хворих на ЦД нами враховано наявність стеатозу печінки та внутрішньопечінкового холестазу, ступінь тяжкості та рівень компенсації ЦД-2 та наявність діабетичних ускладнень, а також можливе накопичення патологічних продуктів обміну речовин в процесі лікування ПВТ, що зумовлює розвиток синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації. Тому для покращення переносимості ПВТ та зменшення її небажаних явищ ми запропонували додатково ввести до стандартної схеми адеметіонін та УДХК за

запропонованою схемою і назвали її терапія «супроводу». У залежності від призначеного лікування були розділені на дві групи та позначені як: 1а група (n=32) – пацієнти, що одержували тільки ПВТ у стандартних дозах і 1б група (n=26) – ПВТ + терапія «супроводу».

У результаті проведеної терапії у хворих 1б групи ШВВ (повна) отримана у 2,4 раз частіше, а ніж у хворих 1а групи. РВВ (повну) відзначено у 53,1 % (17) хворих 1а групи та 69,2 % (18) хворих 1б групи відповідно.

При оцінці СВВ, проведеної через 6 місяців після завершення терапії, у 1а групи хворих на контроль лікування звернулося 91,6 % пацієнтів (11 з 12 хворих). Повна елімінація HCV РНК досягнута у 9 із 11 (81,8 %) пацієнтів. У двох пацієнтів зареєстрований вірусологічний рецидив 18,2 %.

У 1б групі на контроль через 6 місяців з'явилися усі 16 хворих, які довели терапію до кінця і отримали БВВ. Відмічено, що повна елімінація HCV РНК, тобто СВВ досягнуто у 15 із 16 (93,8 %) пацієнтів. Вірусологічний рецидив зареєстровано у одного пацієнта (6,2 %).

Аналізуючи результати ефективності ПВТ в залежності від генотипу ВГС, встановлено, що частота СВВ у хворих з 1 генотипом була значно вищою у хворих 1б групи, у порівнянні з хворими 1а групи (50,0 % проти 24,0 %,  $p < 0,05$ ). Отже, низька ефективність терапії ІФН при 1-му генотипі HCV, що зумовлена надлишковою продукцією ПФ2Ак та деметиліруванням регуляторних протеїнів, була успішно скорегована використанням донора метильних груп - адеметіоніном.

З іншого боку, при не «1» генотипі HCV, коли порушення процесів деметилірування виражено в меншій мірі, у хворих 1б групи частота СВВ була тільки у 1,4 раза вищою за таку у 1а групі (57,1 % проти 83,3 %). Тобто, у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 використання «терапії супроводу» суттєво впливало на ефективність ПВТ, з більшою частотою при 1 генотипі вірусу.

Біохімічну відповідь визначали в ті ж самі терміни, що і контроль вірусологічної відповіді. Нормалізація активності АЛАТ після 4-тижневого

лікування спостерігалася у 18,7 % (6) хворих 1 групи та у 77,0 % (20) хворих 2 групи, 12-ти тижневого – у 53,1 % (17) та 96,0 % (25) хворих відповідно. В кінці 48-го тижня лікування в 100,0 % пацієнтів обох груп, які довели терапію до кінця рівень АЛАТ був у межах норми. Отже, динаміка біохімічних показників на тлі використання «терапії супроводу» свідчила про її важливість, як патогенетичного засобу, в складі комплексної терапії ХГС.

У групах хворих, у яких у результаті проведення курсу ПВТ була досягнута СВВ, нормалізація біохімічних показників спостерігалася в 10,0 % не залежно від початкових рівнів та отримання «терапії супроводу». З іншого боку, у хворих, що не досягли СВВ, призначення «терапії супроводу» призводило до нормалізації рівня печінкових ферментів та білірубину вірогідно частіше, ніж у контрольній групі.

Отримані дані свідчать про позитивний вплив поєданого використання адеметіоніну та УДХК на біохімічні показники та ступінь активності не залежно від досягнення вірусологічної відповіді. Його використання дозволяє значно знизити прояви цитолізу та холестазу у переважної більшості хворих незалежно від генотипу вірусу.

Особливий інтерес представляють дані про вплив «терапії супроводу» на розвиток небажаних явищ ПВТ. Більшість хворих, що не отримували «терапію супроводу» у комплексі з ПВТ, відмічали підвищену дратівливість, плаксивість, поганий настрій, апатію, підвищену втомлюваність, порушення сну. У хворих, що отримували «терапію супроводу», вище вказані скарги спостерігались у 2 рази рідше, а саме: невротичний стан у 38,4 % (10), порушення сну у 26,9 % (7), депресія у 34,6 % (9) і порушення функції щитоподібної залози аутоімунного характеру у 3,8 % (1) осіб, що є достовірно менше, а ніж у групі 1a ( $p < 0,05$ ).

Окрім скарг та клінічних симптомів, переносимість і безпечність ПВТ, оцінювали на підставі показників периферичної крові. Загальний аналіз крові контролювали на етапі скринінгу, на 4, 12, 24, 36, 48-му тижнях ПВТ та через 24 тижні після закінчення ПВТ.



Аналізуючи показники загального аналізу крові встановлено, що суттєве зниження лейкоцитів та нейтрофілів крові на тлі противірусної терапії у хворих на ХГС з ЦД-2 спостерігалось на 4-му тижні лікування та протягом всього періоду лікування було практично на одному рівні ( $3,0 \pm 0,13$ -  $4,31 \pm 0,13$ - лейкоцити та  $1,4 \pm 0,11$ -  $2,2 \pm 0,17$  нейтрофіли) у хворих обох груп.

Варто відмітити, що лейко- та нейтропенія у досліджуваних у хворих 1б групи корекції стандартних доз введення препаратів не потребувала протягом всього періоду лікування. Водночас, необхідно підкреслити, що у двох пацієнтів 1а групи, у яких виникла лейко- і нейтропенія були зареєстровані вторинні бактеріальні ускладнення (1-прогресування синдрому «діабетичної стопи», 1- загострення хронічного пієлонефриту), які потребували корекції ПВТ.

Небажаним явищем при проведенні ПВТ була рибавірин-індукована анемія. Варто відзначити, що зниження гемоглобіну нижче норми частіше спостерігалось у хворих 1а, а ніж у хворих 1б групи (40,6 % проти 19,2 %,  $p < 0,05$ ). Так, рівень гемоглобіну вище 130 г/л відмічено у 9 хворих 1б групи (34,6 %) та у 8 осіб (25,0 %) ( $p < 0,05$ ). Разом з тим, протягом всього періоду лікування у 1б групі нами не зареєстровано жодного хворого із рівнем гемоглобіну нижче 110 г/л, при тому, що у 1а групі у 10 пацієнтів (31,2 %,  $p < 0,05$ ) діагностована клінічно виражена рибавірин-індукована анемія, що вимагала корекції. Тобто, у хворих 1а групи виникали більш глибокі зниження абсолютних значень гемоглобіну.

Отже, на сьогодні у хворих на ХГС поєднаний із ЦД-2, одними із основних причин для зниження ефективних доз ПВТ залишаються анемія та ризик вторинних бактеріальних ускладнень.

При перевірці відмінностей небажаних явищ ПВТ виявлено різницю з високою достовірністю ( $p < 0,001$ ) між обома групами. У 1а групі небажані явища мали 100,0 % хворих, і у 31,2 % із них (1- депресія, 10- анемії) виникла необхідність у зменшенні дози Пег-ІФН  $\alpha$ -2а і рибавірина. У 1б вони були

zareєстровані в 19,2 % (5) хворих, але корекції не потребували. Вираженої депресії у хворих 1б групи не спостерігалось у жодного пацієнта.

Для кращого розуміння впливу вірусних та метаболічних чинників на формування ЦД-2 у хворих на ХГС ми оцінювали виразність стеатозу печінки у пацієнтів 1-а та 1-б групи до та по завершенні курсу специфічної ПВТ при досягненні СВВ. Встановлено, що регрес СП при досягненні СВВ достовірно частіше спостерігався серед пацієнтів 1-б групи ( $p < 0,001$ ), в той час, як у хворих 1-а групи, успішна ПВТ не призводила до зворотного розвитку СП. Так, серед хворих 1-б групи покращення у виразності СП, під чим розуміли зменшення виразності або ж повний регрес ознак СП, реєструвалось у 66,7 % (10) пацієнтів, наростання ознак стеатозу печінки не виявлено у жодного хворого, та у 33,3% (5) - виразність СП залишалась без змін. У хворих 1а групи, ці показники були наступні: зменшення виразності СП реєструвалось у 10,0 % (1) пацієнта, залишалось без змін - у 70,0 % (7) та наростання виразності СП у було відмічено 20,0 % (2) пацієнтів відповідно.

Таким чином, результати проведеного дослідження вказують на наявність взаємозв'язку між динамікою СП та ерадикацією вірусу після ефективної ПВТ у пацієнтів 1-б групи, з предикторами негативної вірусологічної відповіді. Зменшення виразності та/або повне зникнення ознак СП серед хворих 1-б групи підтверджує наявність СП змішаного генезу: ймовірний прямий вплив ВГС на формування СП та метаболічний вплив. Відсутність зменшення ознак СП у 70,0 % пацієнтів 1а групи вказує на наявність метаболічних факторів у хворих з ЦД-2 та потребує додаткової корекції.

Отримані результати дають змогу стверджувати, що СП є несприятливою прогностичною ознакою при проведенні ПВТ за наявності ЦД-2, як при інфікуванні 1 так і 3 генотипом ВГС. Так, частота досягнення СВВ серед пацієнтів 1а групи становила 31,3 %.

Окрім того, пацієнти 1а групи із супутнім ЦД-2, що не отримували терапію «супроводу», характеризувались не лише нижчою частотою

ерадикації вірусу, але й пізнішим зникненням вірусу в процесі специфічної ПВТ. Отже, у хворих на ХГС на тлі ЦД-2, проведення ПВТ бажано за умови призначення терапії «супроводу», якою є адеметіонін у поєднанні з УДХК у вище наведених схемах, при уважному моніторингу лабораторних показників та з корекцією при необхідності доз препаратів згідно з розробленими алгоритмами.

Хворим, яким протипоказана ПВТ, що мали тяжку ступінь ЦД-2 ми призначали патогенетичну гепатопротекторну терапію у різних схемах. Пацієнти I -ої групи (n=30) одержували монотерапію адеметіоніном по 800 мг в/в 1 раз на день протягом 10 днів, з подальшим пероральним прийомом 800 мг на день, (по 400 мг ранком і ввечері) ще 20 днів. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му і 12-му місяцях лікування. II -ій групі пацієнтів (n=32) була призначена монотерапія УДХК по 500 мг на ніч протягом 12 місяців. III група пацієнтів (n=36) одержувала комбіновану терапію УДХК+адеметіонін за вище запропонованою схемою. Курс лікування для хворих усіх груп тривав 48 тижнів. Вид та дозування цукрознижуючої терапії залишалися без змін протягом усього періоду лікування.

Варто відмітити, що через 48 тижнів лікування зникнення болю у правому підребер'ї достовірно частішим було у хворих III-ої групи, а ніж у хворих I та II групи (97,2,0 % проти 70,0 % і 84,4 % відповідно;  $p<0,05$ ). Встановлено позитивний вплив поєданого використання адеметіоніну та УДХК на прояви астеновегетативного синдрому, характерного майже для всіх хворих на початку спостереження. Через 12 місяців від початку терапії прояви астеновегетативного синдрому зникли у 82,1 % хворих III-ої групи, у та у 73,3 % та 65,5 % - I та II групах ( $p<0,05$ ). Майже у всіх пацієнтів, що одержували одночасно адеметіонін та УДХК зменшилась гепатомегалія. Але відсоток хворих із гепатомегалією у III групі на кінець лікування є достовірно нижчим, а ніж у I та II групах (5,5 % проти 10,0 % і 9,4 % відповідно;  $p<0,05$ ).

Позитивні зміни відбулися не тільки у самопочутті хворих, а і в біохімічних показниках крові. Призначені схеми лікування виявили позитивний вплив на клінічні та лабораторні ознаки холестазу.

Так, через 12 тижнів проведеного лікування, більше як у половини з усіх хворих відмічається нормалізація показників холестазу (ЗБ, ЛФ, ГГТП) з переважанням таких у III групі. Нормалізація активності АлАТ після 4-тижневого терміну лікування спостерігалася у 20,0 % (6) хворих I групи, 71,9% (23) хворих II групи та 75 % (27) хворих III групи. Після 12-ти тижневого лікування нормальний рівень АлАТ відмічено у 80,0 % (24) I групи, 96,9 % (31) та 97,2 % (35) хворих II та III груп відповідно. В кінці 48-го тижня лікування у 100,0 % пацієнтів усіх трьох груп рівень АлАТ був у межах норми. Аналіз показників ліпідного складу крові під впливом лікування показав, що у всіх групах хворих спостерігалася зниження ЗХ, ЛПНЩ та ТГ та підвищення рівня ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ) з максимальними значеннями тільки у хворих III групи. У хворих III групи на кінець лікування відмічено таку динаміку: вміст ЗХ знизився на 33,7 %, ЛПНЩ – на 26,8 %, ТГ – на 43,1 %, що є достовірно вищим порівняно з хворими I та II груп (у цих групах зміни були не суттєвими, оскільки ЗХ знижувався на 9,2 % і 5,1 %, ЛПНЩ – на 4,7 % і 4,9 %, ТГ – на 17,4 % і 19,1 % відповідно ( $p > 0,05$ )). При проведенні статистичного аналізу з'ясувалося, що найбільш низький рівень ЗХ після лікування зареєстровано у хворих III групи ( $4,3 \pm 0,02$  ммоль/л), що вірогідно нижче за його рівень в I та II групі ( $5,6 \pm 0,04$  ммоль/л і  $5,9 \pm 0,04$  ммоль/л).

Рівні ЛПВЩ, у процесі лікування та після його завершення, характеризувалися відсутністю значущих коливань у хворих у I і II груп, відповідно, як і рівні АпоА. За період лікування тільки в III групі відмічено достовірне підвищення ЛПВЩ на 18,6 % та АпоА на 37,8 % від вихідного рівня, що склало  $1,12 \pm 0,03$  ммоль/л проти  $0,86 \pm 0,04$  ммоль/л і  $1,03 \pm 0,01$  г/л проти  $0,82 \pm 0,06$  г/л, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Динаміка рівня ЛПНЩ була протилежною до змін фракції ЛПВЩ та характеризувалася його зниженням на 26,8%, від вихідного рівня ( $3,02 \pm 0,16$  ммоль/л проти  $2,21 \pm 0,06$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ) тільки у хворих III групи. У хворих I і II груп під впливом лікування рівні ЛПНЩ суттєво не змінювались.

Аналізуючи вміст АпоВ, під впливом запропонованих способів лікування відмічено, що рівень концентрації АпоВ у сироватці крові хворих III групи на кінець лікування був меншим майже у 2 рази від початкового та склав  $1,23 \pm 0,02$  г/л, проти  $1,86 \pm 0,01$  г/л і  $1,91 \pm 0,01$  г/л;  $p < 0,05$ ) у групі I та II.

За період лікування статистично достовірне зниження концентрації ТГ (на 42,3 % від вихідного рівня) відзначено у хворих III групи ( $1,73 \pm 0,05$  ммоль/л проти  $3,04 \pm 0,17$  ммоль/л вихідного;  $p < 0,05$ ), у той час коли у I і II групах хворих спостерігали тільки тенденцію до зниження ( $2,82 \pm 0,14$  ммоль/л проти  $2,33 \pm 0,06$  ммоль/л, та  $2,99 \pm 0,11$  ммоль/л проти  $2,42 \pm 0,05$  ммоль/л;  $p > 0,05$ ).

За період лікування у 69,4% хворих III групи відмічена позитивна динаміка показників ліпідного складу крові, у той час як у групах I та II це відбулося тільки в 36,7 % та 37,5 % випадків.

Оцінюючи ефективність проведеної гепатопротекторної терапії на вміст показників цитокінової ланки імунної системи необхідно підкреслити, що у пацієнтів усіх трьох груп спостерігалася позитивна динаміка нормалізації інтерлейкінів прозапального ряду та вмісту протизапальних цитокінів мала тільки позитивну тенденцію до нормалізації, та у жодній групі статистично значимого значення не досягла. Відзначено достовірне зниження вмісту ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-2 та неоптерину і незначне підвищення рівня протизапальних цитокінів. Але найбільш виразними позитивні зміни відмічено у групі пацієнтів, що отримували одночасно адеметіонін та УДХК за вище запропонованою схемою.

Так, у III групі ІЛ-1 $\alpha$  знизився у 2,3 рази, ІЛ-2 - у 3,2 рази, ФНП- $\alpha$  у 2,6 та неоптерин у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ) від вихідного рівня. У хворих I і II груп, ці

значення знизилися не більше ніж у 1,2-1,4 рази, що є не достовірним ( $p > 0,05$ ).

Необхідно відмітити, що хоч всі відзначені зміни у рівнях інтерлейкінів прозапального ряду є статистично значимі, та знизити їх до показника контролю не вдалося в жодній групі.

Незалежно від схеми терапії через рік лікування в кожній групі хворих відзначено зменшення ( $p < 0,05$ ) числа пацієнтів з виразним ступенем стеатозу. При цьому у хворих, що одержували терапію адеметіоніном із УДХК, не тільки зменшилась кількість осіб з виразним ступенем стеатозу, але й зросла частка пацієнтів із слабовиразним стеатозом.

Аналізуючи отримані результати встановлено, що при лікуванні хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, комбінація УДХК і адеметіоніна при тривалому застосуванні у запропонованих дозах, є більш ефективною у порівнянні з монотерапією УДХК або адеметіоніном. Терапевтична ефективність комбінованої терапії до кінця лікування встановлена в 86,1 % хворих III групи в порівнянні з I та II, де цей показник був 59,4 % і 56,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Протягом усього курсу лікування побічних ефектів терапії не зареєстровано. Динамічне спостереження за хворими через 6 місяців після закінчення курсу лікування показало стабільну нормалізацію основних біохімічних маркерів, показників холестази та ліпідного обміну у хворих, які одержували комбіновану терапію.

Отже, у випадку неможливості проведення ПВТ доцільне призначення тривалого курсу адеметіоніну у поєднанні з урсодезоксихолієвою кислотою за вище наведеною схемою.

Отже, у хворих на хронічний гепатит С на тлі цукрового діабету 2 типу, проведення противірусної терапії можливо тільки за умови призначення терапії «супроводу», якою є адеметіонін у поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою у вище наведених схемах, при уважному моніторингу

лабораторних показників та з корекцією при необхідності доз препаратів ПВТ згідно з розробленими алгоритмами.

Оскільки встановлено позитивний вплив гепатопротекторної терапії на клінічні прояви та виразність стеатозу печінки у хворих з ХГС на тлі ЦД 2 типу, то одночасне використання адеметіоніну та УДХК у комплексі може бути рекомендовано пацієнтам з ХГС поєднаним з ЦД 2 типу, як при проведенні стандартної противірусної терапії, так і при її протипоказаннях чи непереносимості.

Отже, на основі комплексного вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, показниками рівнів С-пептиду, маркерами аутоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням нами розроблено концепцію щодо ролі вірусу гепатиту С, як чинника ризику розвитку і прогресування цукрового діабету 2 типу з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності, прогресуванням діабетичних ускладнень. Згідно запропонованої концепції, встановлена роль ВГС, що реалізується через такі спільні патофізіологічні механізми: вірусна реплікація, вірусний стеатоз, гіперферитинемія, аутоімунна агресія, цитокіновий дисбаланс, інсулінова недостатність (рис.8.1.)

**Концепція розвитку порушень вуглеводного обміну  
у хворих на ХГС**

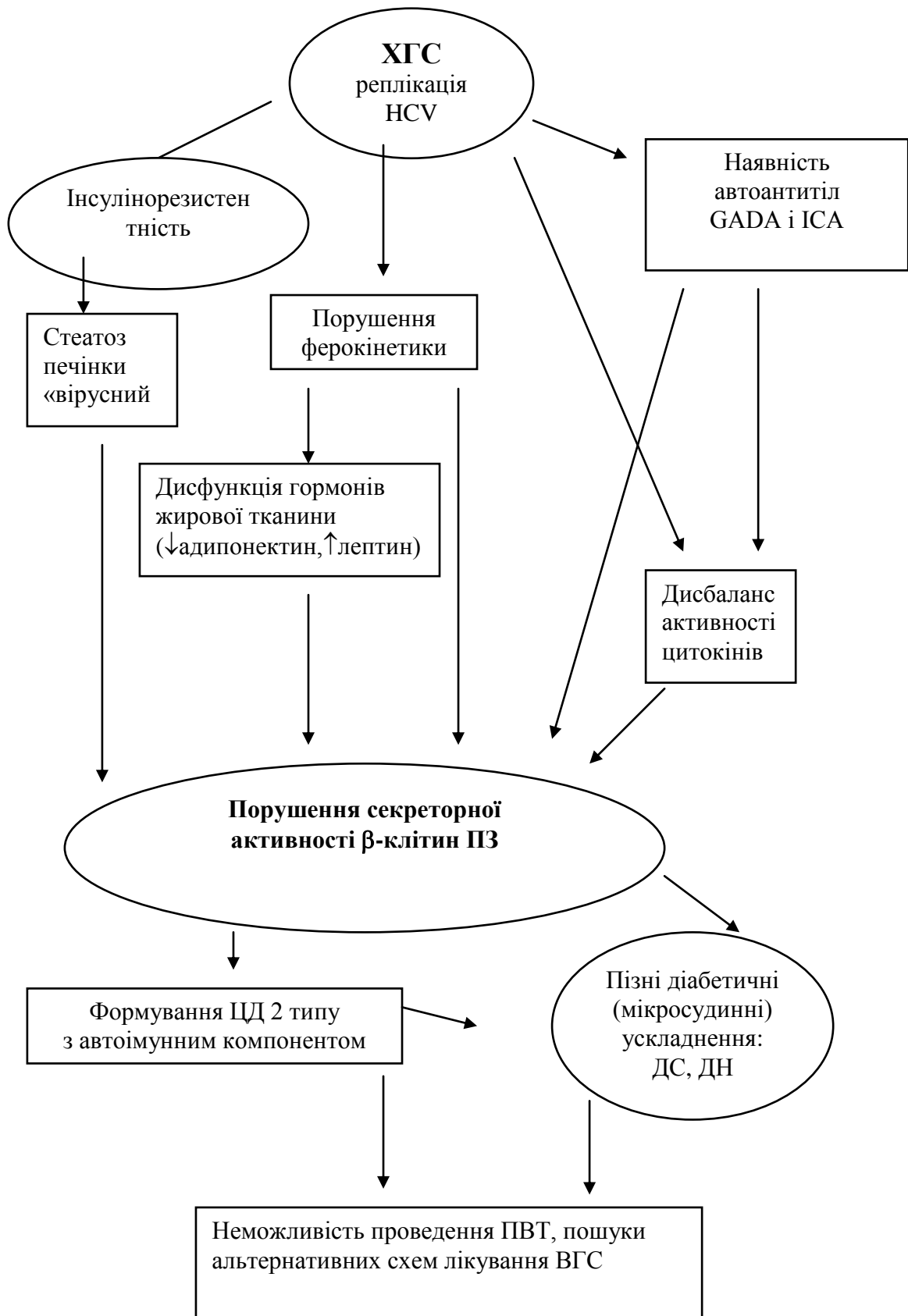


Рис. 8.1 - Роль ВГС, як фактора розвитку порушень вуглеводного обміну



Узагальнюючи отримані результати нами доведено:

1 У хворих на ХГС висока вірусна реплікація ініціює автоімунні процеси у  $\beta$ - клітинах підшлункової залози, що підтверджено високою частотою (57,6 %) виявлення антитіл GADA і ICA.

2 Наявність автоантитіл GADA і ICA у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС у 38,2 % випадків супроводжується порушенням функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози, що підтверджено низькими показниками С-пептиду у цих хворих (з найбільшою їх частотою у хворих з високим вірусним навантаженням (51,6 %).

3 У всіх GADA- і ICA- позитивних хворих на ЦД-2 інфікованих HCV, визначається високий рівень сироваткового ІЛ-1 $\beta$ , особливо у хворих з одночасним виявленням GADA- і ICA, де відмінності досягли статистичної значимості.

4 Висока активність ІЛ-1 $\beta$  у хворих на ХГС+ЦД-2 супроводжується вірогідно більш частим розвитком макросудинних ускладнень та діабетичної ретинопатії. Встановлено, що 76,6 % хворих на ХГС+ЦД-2 з високими рівнями прозапальних цитокінів мали прогресуючий перебіг діабетичних ангіопатій. У хворих на ЦД-2 без ХГС такої закономірності не прослідковувалося.

5 Вивчення залежності між вмістом прозапальних цитокінів та ступенем вірусної агресії у хворих з коморбідним станом показало, що рівень ІЛ-1 $\beta$  є високим як у хворих з високим вірусним навантаженням ( $79,3 \pm 3,9$  ммоль/л) так і у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $64,1 \pm 3,2$  ммоль/л), що доводить наявність латентного перебігу запального процесу навіть при низькому вірусному навантаженні.

6 Встановлено, що у хворих на ХГС+ЦД-2 порушення цитокінового профілю є виразнішими та характеризуються підвищенням рівнів прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 та менш суттєвим протизапальних ІЛ-4, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

7 На стан вуглеводного обміну з високою частотою впливає вірусна реплікація HCV, оскільки 44,4 % хворих на ХГС+ЦД-2 без автоантитіл мають знижений рівень С-пептиду, проти 6,3 % хворих на ЦД-2 без ХГС.

8 Одночасне підвищення рівнів сироваткового заліза і феритину мають 52,0 % хворих на ХГС, на швидкість поглинання якого впливає наявність запальних цитокінів, а саме ФНП- $\alpha$ , вміст якого був підвищеним у 61,0 % хворих на ХГС із ПМТ із середнім значенням  $27,82 \pm 1,16$  пг/мл при  $4,5 \pm 0,84$  ( $p < 0,01$ ) у групі контролю.

9 У хворих на ХГС із підвищеними рівнями заліза та феритину, відмічено високі рівні С-пептиду, не залежно від трофологічного статусу, що може бути одним із чинників розвитку гіперінсулінемії. Порушення вуглеводного обміну діагностовано у 30,8 %, пацієнтів із СПЗ та 3,7 % - у хворих на ХГС з нормальним метаболізмом заліза, що є статистично значимим ( $p = 0,03$ ). Отримані дані дозволяють стверджувати, що наявність СПЗ є досить значним фактором у розвитку порушень метаболізму вуглеводів у хворих на ХГС.

10 Встановлено, що у хворих на ХГС з ПМТ, у порівнянні з пацієнтами з ХГС та НМТ і контрольною групою, спостерігається знижена сироваткова концентрація адипонектину ( $38,2 \pm 2,16$  мкг/мл проти  $72,0 \pm 16,14$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ), яка при цьому корелює із ступенем стеатозу печінки ( $r = 0,32$ ;  $p < 0,05$ ), та підвищений рівень лептину ( $15,45 \pm 1,71$  проти  $6,12 \pm 0,34$   $p < 0,05$ ).

11 Встановлено, що у 47,7% хворих на ХГС без ЦД-2, як з НМТ так і з ПМТ показники С-пептиду були достовірно вище норми ( $3,74 \pm 0,54$  ммоль/л та  $5,18 \pm 0,71$  ммоль/л при показниках контролю  $1,45 \pm 0,17$  ммоль/л;  $p < 0,05$ ), що свідчить про наявність вірусіндукованої інсулінорезистентності.

12 У хворих на ХГС на етапі сформованого ЦД-2 рівень С-пептиду знаходиться на нижній межі норми ( $0,92 \pm 0,06$  ммоль/л та  $0,91 \pm 0,03$  ммоль/л), що є результатом недостатності функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

## ВИСНОВКИ

1 Вивчення особливостей ХГС на тлі ЦД-2 є актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки темпи поширення даних захворювань в Україні залишаються високими. За оцінками експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, на ХГС хворіють близько 150 млн осіб, а біля 350 тис. щорічно помирають внаслідок недуги. В Україні ВГС інфіковано 1 млн 170 тис. осіб, та зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД. Проте реальна кількість хворих як на ХГС, так і на ЦД-2 у 2-3 рази вища за рахунок прихованих форм. Визначення чинників патогенетичних механізмів прогресування ХГС на тлі ЦД-2 та відсутність єдиних рекомендацій щодо лікування цих пацієнтів в умовах коморбідності, є стратегічним напрямком практичної інфектології.

2 Встановлено, що 95,1 % хворих на ЦД-2 мають ураження гепатобіліарної системи, серед яких домінуючою (76,3 %) є неалкогольна жирова хвороба печінки. У 23,9 % пацієнтів з ЦД-2 зареєстровано ХГС, причому у 9,7 % осіб антитіла до ВГС виявлено вперше, а у 14,2 % – первинним є ХГС на тлі якого діагностований ЦД

3 Особливістю поєданого перебігу ХГС та ЦД-2 є їх взаємообтяжувальний вплив, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому (у 1,5 рази,  $p < 0,05$ ), астеновегетативного (у 1,4 рази,  $p < 0,05$ ), періодичного свербіжу шкіри (у 4,8 рази,  $p < 0,05$ ), болю і важкості в правому підребер'ї (у 3,3 рази;  $p < 0,05$ ), порівняно з хворими на ХГС без ЦД-2. У пацієнтів з ХГС поєднаним з ЦД-2 та надмірною вагою, у 3,6 рази частіше, ніж у хворих з нормальною масою тіла, реєструється вища активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) ( $p < 0,001$ ). У 76,4 % хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, встановлено вищі рівні тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) та знижені - ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ), у порівнянні із пацієнтами з ХГС без супутнього ЦД-2 ( $p < 0,05$ ), але нижчі за показники у хворих на ЦД-2 без ХГС.

4 Встановлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 від трофологічного статусу ( $r=0,47$ ;  $p<0,05$ ). У гіпертрофіків частіше зареєстровано фіброз F 3-4, порівняно із хворими з нормальною масою тіла (54,2 % проти 13,0 % хворих відповідно;  $p<0,01$ ). Виявлено, що поєднання ЦД-2 і ХГС збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2= 4,8$ ;  $p<0,05$ ).

5 У 64,0 % хворих на ХГС виявлено високий рівень сироваткового феритину ( $p<0,01$ ), та у 56,7 % - сироваткового заліза ( $p<0,05$ ), з переважанням у пацієнтів із підвищеною масою тіла. У хворих на ХГС із синдромом перенавантаження залізом встановлена знижена сироваткова концентрація адипонектину ( $p<0,05$ ) та підвищений рівень лептину ( $p<0,05$ ), що корелює із ступенем стеатозу печінки ( $r=0,32$ ;  $p<0,05$ ). Встановлено, що хворі на ХГС із синдромом перенавантаження залізом частіше мають порушення вуглеводного обміну порівняно із пацієнтами з нормальним рівнем заліза (30,8% і 3,7%, відповідно;  $p=0,03$ ). У хворих на ХГС із підвищеними рівнями заліза та феритину, не залежно від трофологічного статусу реєструються високі рівні С-пептиду ( $p<0,05$ ).

6 Встановлено, що вірус гепатиту С у хворих на ЦД-2 веде до зниження секреції С-пептиду, шляхом ініціації автоімунних процесів, спрямованих до  $\beta$  - клітин підшлункової залози. У хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС частіше виявлені автоантитіла GADA і ICA, ніж у осіб без ХГС (41,6 % і 5,5 % проти 16,8 % і 1,8 %;  $p<0,001$ ). У GADA та ICA-позитивних пацієнтів з ХГС, поєднаним з ЦД-2, виявлено залежність ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ) між низьким рівнем С-пептиду та наявністю автоантитіл. Знижена секреція С-пептиду частіше реєструвалась у хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС та наявними автоантитілами (38,2 %), з переважанням в осіб, з високим вірусним навантаженням (51,6 %;  $p<0,05$ ).

7 У хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, встановлено пряму залежність ( $r=0,43$ ;  $p<0,05$ ) між частотою виявлення автоантитіл GADA і ICA і ступенем вірусного навантаження та високим вмістом ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2 ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ).

8 У 49,7 % хворих на ХГС діагностовано тяжку форму ЦД-2, яка супроводжується наявністю пізніх діабетичних ускладнень. Доведено, що реплікація ВГС впливає на компенсацію ЦД-2, чим сприяє збільшенню ризику прогресування діабетичної нефропатії ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) та синдрому "діабетичної стопи" ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ). У хворих на ЦД-2, поєднаний з ХГС, ДН реєструється у 1,8 раза, а ДС у 3,6 раза частіше, ніж у хворих без ХГС ( $p<0,05$ ) та залежить від ступеня вірусного навантаження ( $p<0,001$ ).

9 Встановлено, що досягнення стійкої вірусологічної відповіді при ПВТ, у пацієнтів із ХГС та ЦД-2 є достовірно вищою при додатковому введенні адеметіоніну та УДХК (57,7 % проти 34,4 %;  $p<0,05$ ). Одночасне введення до стандартної терапії адеметіоніну та УДХК, зменшує частоту та тяжкість її небажаних ефектів ( $p<0,001$ ).

10 Одночасне призначення адеметіоніну та УДХК у хворих на ХГС, поєднаний з тяжкою формою ЦД-2, є більш ефективним, ніж монотерапія адеметіоніном або УДХК, оскільки зменшує ознаки астеновегетативного і диспептичного синдромів, свербіжу шкіри та болю і важкості у правому підребер'ї (у 86,1 % пацієнтів проти 59,4 % і 56,7 % відповідно;  $p<0,05$ ) та нормалізує показники холестазу (загального білірубіну, ЛФ, ГГТП;  $p<0,05$ ).

11 Розроблена патогенетична схема розвитку порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС на підставі найбільш інформативних показників (взаємозв'язків між рівнем С-пептиду, маркерами автоімунної агресії, дисбалансом цитокінової системи та вірусним навантаженням), яка дозволяє обґрунтувати вибір способу лікування цих пацієнтів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 З метою прогнозування ризику розвитку ЦД-2 у хворих на ХГС рекомендовано визначати індекс маси тіла, одночасно з показниками вуглеводного обміну.

2 Для своєчасного виявлення порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС, із підвищеними рівнями заліза та феритину, рекомендовано проводити визначення рівня С-пептиду.

3 З метою виявлення автоімунних процесів у підшлунковій залозі та попередження розвитку інсулінової недостатності у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 необхідно визначати автоантитіла – GADA і ICA.

4 Для запобігання небажаних явищ та покращення переносимості ПВТ у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, доцільно додатково призначати терапію «супроводу», яка полягає у введенні перед початком противірусної терапії адеметіоніну по 800 мг в/в 1 раз на день протягом 10 днів, з подальшим пероральним прийманням цієї ж дози препарату ще 20 днів, а також урсодезоксихолієвої кислоти по 500 мг на ніч протягом всього терміну лікування. Введення адеметіоніну повторювати на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ за вище наведеною схемою.

5 Для лікування пацієнтів з ХГС, поєднаним з ЦД-2 важкого ступеню, яким протипоказана ПВТ, рекомендовано одночасне введення адеметіоніну з урсодезоксихолевою кислотою протягом 12 місяців за вище наведеною схемою.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Альтернативні схеми лікування хворих на хронічні вірусні гепатити / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич та ін. // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2005. – Випуск 26. – С.92-95.
2. Анастасій І.А. Досвід використання комбінованої терапії – пегільований інтерферон  $\alpha$ -2а і рибавірин (Пегасиа+Копегус) для лікування хворих на гепатит С / І.А. Анастасій // Сучасні інфекції. – 2009. – №1. – С.110-114.
3. S -аденозилметионин и бетаин улучшают ранний вирусологический ответ у пациентов с хроническим гепатитом С / Филлипович М., Бернсмайер К., Террачиано Л. и др. // Здоров'я України.–2014.– №6 (331).– С. 3-4.
4. Бабак О. Я. Сывороточные биомаркеры и фибротесты в диагностике фиброза печени: недостатки и перспективы / О. Я. Бабак, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерол. – 2012. – № 3 (65). – С. 71 – 80.
5. Бабак О. Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, Н. А. Кравченко // Сучасна гастроентерол. – 2009. – № 2 (46). – С. 5 – 17.
6. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
7. Байжанова Ж.Ж. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С / Ж.Ж. Байжанова, Т.М. Игнатова, Т. П. Некрасова // Клиническая гематология. – 2010. – №1. – С.17-23.
8. Бивалькевич Н.В. Взаимосвязь экспрессии гемоксигеназы–1 и активности апоптотических процессов в печени крыс при неалкогольном стеатогепатите / Н.В. Бивалькевич, Ю.К. Караман // Pacific Medical Journal. – 2013. – № 3. – С. 25 – 28.
9. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.15, №1. – С. 20-25.

10. Бурневич Э.З. Хронический гепатит С и синдром перегрузки железом / Э.З. Бурневич, М.В. Северов, М.М. Северова // Гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (52). – 69-74.
11. Варіанти клінічного перебігу хронічного гепатиту С у хворих із коморбідною патологією /М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич та ін. // Людина та Ліки – Україна: тези доповідей VIII Міжнародного медичного конгресу (Київ, 10-11 вересня 2015 р.). – К.: ТОВ «Нью Віво», 2015. – С. 13.
12. Вірусний гепатит С: масштаб проблеми, перспективи лікування та роль лікаря первинної ланки / Укрмед.часопис, 4 (102) – VII/VIII 2014.– С.18-20.  
режим доступу: [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)
13. Вірусні гепатити і рак печінки (монографія) / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябоконт та ін. – ТДМУ: Укрмедкнига, 2010. – 187 с.
14. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко и др. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 160 с.
15. Використання антралю у комплексній терапії хворих на хронічний вірусний гепатит із супутнім стеатозом печінки / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, В. Ю. Коваль та ін. // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2011. – №41. – С.304-308.
16. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / Т. В. Вишневская, О. В. Масалова, С.В. Альховский и др. // Медицинская иммунология.– 2008. – №10 (4-5). – С. 397-404.
17. Влияние адемeтионина на результаты антифиброзной терапии при хронических вирусных гепатитах /Пьянников В.В., Ахмедов В.А., Березников А.В. и др. // Сибирский мед. журнал.–2010.– №1.–С.117-119.
18. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции / И. В. Иванова, Е. В. Волчкова, М. Н. Аленов и др. // Проблема инфекции в клинической медицине: мат. науч.конф., ВМедА. – СПб. – 2003. – 138 с.
19. Возіанова Ж.І. Хронічні вірусні гепатити / Ж.І. Возіанова, М.Ч. Корчинський // Журн. практ. лікаря. – 2002. – № 6. – С.7-14.



20. Возианова Ж.И. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования печени у больных с вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // Ж. Акад. мед. наук України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 750-760.
21. Возианова Ж. И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 22– 26.
22. Возможности лечения хронического гепатита С у больных сахарным диабетом / М. А. Дербак, О. Т. Олексик, Н. В. Розумик и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. Приложение №43. Материалы XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня» (24 - 26 марта 2014 г., Россия, Москва) – 2014. – №1, том XXIV. – С.22.
23. Вопросы диагностики неалкогольной жировой болезни печени в подростковом возрасте / Л. К. Пархоменко, Л. А. Страшок, А. В. Ещенко и др. // Здоровье ребенка. – 2011. – № 7 (34). – С. 107 – 112.
24. Гармаш И.В. Телапревир: место в современной противовирусной терапии хронического гепатита С и лекарственные взаимодействия / И.В. Гармаш, О.С. Аришева // Клиническая фармакология и терапия – 2012.– №2.–С.15-20.
25. Гаврилюк А.О.Клініко-морфологічна характеристика цирозу печінки у хворих на хронічний вірусний гепатит С, В та В+С / А.О. Гаврилюк, В.О. Туманский, Л.В. Мороз // Вісник морфології.– 2012. –Т.18.– С.114-120.
26. Гайфуллина Э. Г. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции: поздняя кожная порфирия на фоне противовирусной терапии / Э. Г. Гайфуллина, И. М. Хаертынова, Я. Р. Мангушева // Практи. мед. – 2012. – № 1 (56). – С. 26 - 28.
27. Гейвандова Н.И. Гормоны жировой ткани и гистологическая картина печени при хроническом гепатите С / Н.И. Гейвандова, А.В. Ягода, О.В. Фалеева // Клини. перспективы гастроэнтер., гепатол. – 2012. – №4. – 17–22.
28. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / Под ред.М. Фукса; Пер. с нем. под ред. А. О. Буеверова. – М.: Геотармедиа, 2010. — 240 с.

29. Гепатопротекторна терапія у лікуванні холестазу змішаного генезу / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, О. М. Москаль та ін. // Людина та ліки – Україна. VI Національний конгрес: тези доповідей (1-3 квітня 2014). – Київ, 2014. – С.12.
30. Голубовська О.А. Епідеміологія та природний перебіг гепатиту С / О.А. Голубовська//Клін. ендокрин. та ендокрин. хірур. – 2008. – № 4 (25).–С. 1-3.
31. Голубовская О. А. Метаболический синдром и стеатоз печени у больных вирусным гепатитом С и их коррекция МНФК "Гринизация"/ О. А. Голубовская // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2008. – Т. 17, № 3. – С.93-99.
32. Голубовська О.А. Перебіг хронічного гепатиту С на тлі метаболічних чинників ризику як складових метаболічного синдрому та сучасні підходи до його корекції / О.А. Голубовська, О.В. Кулеш // Сучасна гастроентерологія. – 2014.– №5(79). – С.93-98.
33. Громова Н.И. Спонтанное выздоровление и неблагоприятные исходы при естественном течении инфекции вируса гепатита С / Н.И. Громова // Клиническая медицина. – 2012. – №4. – С.52-55.
34. Громова Н.И. Сравнительная эффективность и побочные реакции противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / Н.И. Громова, Б.П. Богомолов // Клиническая медицина. – 2008. – №9. – С.43-46.
35. Гулинская О.В. Взаимосвязь между хроническим вирусным гепатитом С и сахарным диабетом / О.В. Гулинская // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М.П. Шейбака (Гродно, 14–15 апреля 2011 г. ) Гродно, 2011. – С. 132–133.
36. Гулинская О.В. Содержание аутоантител против антигенов инсулина у пациентов с хроническим вирусным гепатитом / О.В. Гулинская, В.М. Цыркунов // Материалы 9-го симпозиума гепатологов Беларуси. – Брест, 2011. – С. 51–52.
37. Дегтярева И. И. Детоксическая и белково-синтетическая роль печени: сравнительный анализ влияния гепатопротекторов различного механизма

- действия / И. И. Дегтярева, И. Н. Скрыпник, А. В. Невоит // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С.15-19.
38. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу / И.И. Дедов // Вестник РАМН. – 2012. – № 1. – С. 7-13.
39. Дедов И.И. Сахарный диабет - глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Consillium medicum. – 2009. – Т.11, №12. – С.5.
40. Дербак М. А. Про поширеність вірусу гепатиту С у хворих на цукровий діабет / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2012. – №44. – С.20-25.
41. Дербак М. А. Стан гепатобіліарної системи у хворих на цукровий діабет у поєднанні з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2012. – Випуск №35. – С.87-93.
42. Дербак М. А. Пізні діабетичні ускладнення у хворих на цукровий діабет з HCV-інфекцією/М. А. Дербак// Гастроентерологія.– №3 (49).–2013.– С.60- 63.
43. Дербак М. А. Лікування хронічного гепатиту С у хворих із цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2013. – Випуск 1 (46). – С.20-25.
44. Дербак М. А. Особенности течения сахарного диабета 2 типа у больных с хроническим гепатитом С / М. А. Дербак, Н. Й. Потюки // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. – 2013. – №2 (02). – С.12-20.
45. Дербак М. А. Влияние вируса гепатита С на формирование поздних диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак // Проблемы гастроэнтерологии.–Душанбе.–2013.– №1 (46).– С.21-26.
46. Дербак М. А. Коррекция побочных эффектов противовирусной терапии при лечении хронического гепатита С у больных с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак // Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. – 2013.– №2 (47). – С.23-28.

47. Дербак М. А. Оценка влияния урсофалька на показатели липидного спектра крови у больных хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Н. В. Розумик, О. Т. Олексик // Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. – 2013. – №3 (48). – С.23-28.
48. Дербак М. А. Особенности диабетических осложнений у больных инфицированных вирусом гепатита С / М. А. Дербак, П. А. Болдижар // Хирургия. – Баку. – 2013. – №3 (35). – С.16-19.
49. Дербак М. А. Ефективність альтернативної терапії хронічного гепатиту С у хворих з цукровим діабетом / М. А. Дербак // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Випуск 3, том 1 (102). – С.66-71.
50. Дербак М. А. Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, рівнем цитокінів та частотою мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу / М. А. Дербак, Н. В. Розумик // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Випуск 4, том 2 (105). – С.89-93.
51. Дербак М. А. Маркери аутоімунної агресії у хворих з хронічним гепатитом С поєднаним з цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2013. – Випуск 3 (48). – С.49-52.
52. Дербак М. А. Коррекция дислипидемии у больных коморбидной патологией печени / М. А. Дербак, П. О. Болдижар // Медицинские новости Грузии. – 2014. – №1(226) – С.25-31.
53. Дербак М. А. Коррекция холестаза у больных с коморбидной патологией печени / М. А. Дербак, С. В. Цяпець, Г. Б. Цяпець // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – 1(31). – С.38-44.
54. Дербак М. А. Клініко-патогенетична роль вірусу гепатиту С у розвитку аутоімунних процесів підшлункової залози / М. А. Дербак // Вестник клуба Панкреатологов. – 2014. – №3(24). – С.20-23.
55. Дербак М. А. Адеметіонін - нова складова етіопатогенетичної терапії хронічного гепатиту С у хворих із цукровим діабетом / М. А. Дербак // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 1(33). – С.101-105.

56. Дербак М. А. Цитокіновий профіль та мікросудинні ускладнення у хворих з одночасним перебігом хронічного гепатиту С та цукрового діабету 2 типу / М. А. Дербак // Проблеми клінічної педіатрії.– 2016.–№1-2 (31-32).–С.86-89.
57. Дербак М. А. Перебіг хронічного гепатиту С при поєднанні з вірусами TORCH-групи / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич // Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів: Збірник праць науково–практичної конференції (Харків, 31 березня - 1 квітня 2005 року). – Х., 2005. – С. 71-72.
58. Дербак М. А. Особливості HCV-інфекції у Закарпатській області / М. А. Дербак // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 60-річчю УжНУ „Сучасні методи діагностики та лікування хронічних гепатитів, цирозів, гепатогенної виразки, портальних гастропатій у клініці внутрішніх та хірургічних хвороб” (14-16 жовтня 2005 року, м. Ужгород). – Ужгород, 2005. – С.30-32.
59. Дербак М. А. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита в Закарпатской области Украины / М. А. Дербак, Э. Й. Архий // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №29. Материалы Двенадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 19-21 марта 2007 г., Москва. – 2007.– № 1, том XVII. – С.-25.
60. Дербак М. А. Гастроентерологічна патологія у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак // Вплив науково-технічного прогресу на розвиток медичної науки та практики: реалії сьогодення: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (Київ, 28-29 червня 2013 р.). – К.: ГО «Київський медичний науковий центр», 2013. – С. 17-20.
61. Дербак М. А. Фактори, що впливають на перебіг цукрового діабету 2 типу / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, О. Ю. Кочмарь // Медичні науки: напрямки та тенденції розвитку в Україні та світі: збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції (Одеса, 05-06 липня 2013 р.). – Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2013. – С. 29-34.
62. Дербак М. А. Коррекция дислипидемии при хроническом гепатите С у больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий

//Медицинский академический журнал. Специальный выпуск. Материалы III Российского конгресса «Метаболический синдром: Междисциплинарные проблемы» (23-24 октября 2013г., Санкт-Петербург).– 2013. – С.63-64.

63. Дербак М. А. Коррекция холестаза смешанного генеза / М. А. Дербак, Я. В. Лазур // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хронічні неінфекційні захворювання: заходи профілактики і боротьби з ускладненнями» (Харків, 5 листопада 2015.).–Харків.–2015.– С.63.

64. Дербак М. А. Альтернативна терапія хронічного гепатиту С /М. А. Дербак, Я. Ф. Рішко // Людина та ліки – Україна. IX національний конгрес: тези доповідей (м. Київ, 31 березня-1 квітня 2016). – Київ, 2016. – С.8-9.

65. Дербак М. А. Хронічний гепатит С та стеатоз печінки / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, Я. В. Лазур // Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: збірник праць IX міжнародної міждисциплінарної наук.- практ. конференції / за ред. Т.М. Ганича. – Ужгород: 2016. – С.212-214.

66. Дербак М. А. Фактори ризику виникнення цукрового діабету 2 типу у хворих на хронічний гепатит С / М. А. Дербак, Я. В. Лазур // Щорічні терапевтичні читання: профілактика неінфекційних захворювань на перехресті терапевтичних наук: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю присвяченої пам'яті ак. Л.Т. Малої (м. Харків, 21 квітня 2016 р.) / за ред. Г.Д. Фадєєнко та ін. – Х.: ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України», 2016.–С. 88.

67. Дербак М. А. Зміни показників цитокінового профілю у хворих з поєднаною патологією / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, О. М. Москаль // Україна. Здоров'я нації. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Можливості превентивного та лікувального впливу на соціально значимі захворювання в закладах первинної медико-санітарної допомоги» (12-13 квітня 2016 року, м. Ужгород). – 2016. – № 1-2(37-38).– С.58-62.

68. Диагностика и лечение гемохроматоза: 2011 Практическое руководство Американской ассоциации по изучению заболеваний печени / В.Р. Васон, Р.С. Adams, К.В. Kowdley et al. // Hepatology. –2011. –Vol. 54 (1). – P. 328-343.

69. Дисбаланс активности цитокинов у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хроническим гепатитом С / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, О. Н. Москаль // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Тезисы 14-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в XXI веке» - 18-ой Северо-Западной научной конференции «Санкт-Петербург - Фармакотерапия -2014» - 8-го Санкт-Петербургского гепатологического конгресса (Санкт-Петербург, 11-12 марта 2014г.). – 2014. – (выпуск 102) № 2.– С.70.
70. Дисрегуляторні зміни в цитокіновій системі хворих з коморбідною патологією / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, О. М. Москаль та ін. //Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні підходи до терапії та реабілітації хворих з внутрішньою та професійною патологією» (м. Запоріжжя, 17-18 березня 2016 р.).– м. Запоріжжя, 2014.– С.13.
71. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие.– 4-е изд., доп.– К.: Полиграф плюс, 2010.– 552 с.
72. Добронравов В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В.А. Добронравов, Н.В. Дунаева //Нефрология.– 2008.–Том 12.–№4. – С. 9-19.
73. Дуболазова Ю. В. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины, два решения / Ю.В. Дуболазова, А.О. Буеверов // Рос. мед. вести.– 2008. – Т. 12, № 3.– С.7-10.
74. Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS) / Н.Д. Тронько , Л.К. Соколова , М.В. Власенко и др. // Ендокринологія.– 2015.– Т. 20.– № 4.– С. 658-669.
75. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, С.В. Морозов [и др.] // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатолог. – 2012. – №2. – С.3-12.

76. Жданов К. В. Характеристика метаболизма железа у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, В.С. Чирский // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 1, 2009.–10-17.
77. Заболевания гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим гепатитом С / Я. С. Дербак, М. А. Дербак, Э. Й. Архий и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Славяно-Балтийского научного форума с международным участием (Санкт-Петербург, ноябрь 2012 г.). – 2012. – №4. – С.12.
78. Зайцев И.А. Клиническая эффективность и безопасность различных схем этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С / И.А. Зайцев, В.Т. Кириенко // Сучасні інфекції. – 2010. – №3. – С.117-123.
79. Звягинцева Т.Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Суч. гастроентерол. – 2009. – № 3(47). – С.37-42.
80. Игнатова Т.М. Телапревир в лечении больных хроническим гепатитом С: вопросы безопасности / Т.М. Игнатова // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т.22, №4. – С. 47-57.
81. Игнатова Т.М. HCV-инфекция и смешанная криоглобулинемия / Т.М. Игнатова, В.В. Серов, Н.А. Мухин // Клин. мед. – 2005. – № 6. – С. 37-43.
82. Игнатова Т.М. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина // Рос. мед. журнал. – 2001. – № 2. – С. 13–18.
83. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / Посібник за ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, 2007. – С.250-251.
84. Інфекційні хвороби / Підруч. за ред. О. А. Голубовська, М. А. Андрейчин, Шкурба А. В. та ін. – Київ: Медицина, 2012. – 727 с.
85. Инфекционные болезни: Национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 1056 с.



86. Ильянкова А.А. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции / А.А. Ильянкова, П.Е. Крель // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2001. – № 3. – С.11-17.
87. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот и др.– М.: Логосфера, 2007. – 556 с.
88. Казмірчук В.Є Роль цитокінів у виявлені функціональних порушень імунітету /В.Є.Казмірчук, Д.С.Мальцев //Ліки України.–2004.– № 2.– С.15-18.
89. Клиническое значение метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С / I.A. Hanouneh et al. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 158–164.
90. Кононенко И.В. Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета / И.В. Кононенко, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2003. – №2. – С.42-48.
91. Кононенко И.В. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых / И.В. Кононенко, С.А. Прокофьев, О.М. Смирнова //Пробл. эндокринолог. – 2004.–Т. 50, №1.–С.18-22.
92. Колесник Ю.М. Панкреатические островки: некоторые аспекты морфологии, физиологии и процессов деструкции при сахарном диабете типа 1 / Ю.М. Колесник, М.А. Орловский // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 2. – С. 3–10.
93. Коломоец М.Ю. Состояние системы гемостаза у больных хроническим гепатитом и хроническим холециститом с сопутствующим сахарным диабетом / М.Ю. Коломоец, О.С. Хухлина, О.С. Воевидка // Украинский мед. часопис. – 2004. – № 4/42. – С. 32-34.
94. Комшилова К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова, Е.А. Трошина, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 3–11.
95. Корпачева-Зинич О.В. Биологические свойства S-аденозил –L-метионина и возможности его применения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа /

- О.В. Корпачева-Зинич, Н.М. Гурина //– Укр. мед. часопис.–2014.– № 2(100).– С.8-14.
96. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 63–68.
97. Кривошеев Б. Н. Вирус гепатита С и болезни кожи / Б. Н. Кривошеев, А. Б. Кривошеев // Рос. журн. кожных и венерических болезней. – 2008. – № 5. – С. 43 - 49.
98. Кузнецова Е.Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е.Л. Кузнецова, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 6. – С. 8 – 11.
99. Лаврентьева Н. Н. Внепеченочные проявления при хроническом вирусном гепатите С / Н. Н. Лаврентьева, Е. Ю. Лебедева, А. А. Вексей // Известия ВУЗов. Уральский регион. – 2014 – №4.– С.128-132.
100. Лапшин А.В. Нестартные ситуации в лечении больных хроническим гепатитом С / А.В. Лапшин, А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №2. – С. 72-77.
101. Лейтес Ю.Г. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета/ Ю.Г. Лейтес, Г.Р. Галстян, Е.В. Марченко //Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2007. –N 2. – С.25–32.
102. Ліпідний спектр крові у хворих з коморбідною патологією / М.А. Дербак, О.Т. Олексик, Н.І. Брич//Проблеми атеросклерозу як системної патології: матеріали наук.-практ. конференції з міжнарод. участю (м. Харків, 20 березня 2014 р.) /за ред. Г.Д. Фадеєнко та ін. – Х.: ХНМУ, 2014. – С. 36.
103. Маев И.В. Хронический вирусный гепатит С – этиология, патогенез, лечение / И.В. Маев, Е.В. Полунина, Т.Е. Полунина // Клиническая медицина. – 2009. – №11. – С.12-17.

104. Мальков П.Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С / П.Г. Мальков, Н.В. Данилова, Л.В. Москвина // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 11. – С.36-42.
105. Малый В.П. HCV-инфекция / В.П. Малый – К., 2005.– 292с.
106. Маммаев С.Н. Тройная терапия при хроническом гепатите С: роль пегилированного интерферона и рибавирина / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, Ш.Р. Рамазанов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.– 2012. – №2. – С.22-28.
107. Маммаев С.Н. Показатели цитокиновой системы у больных неалкогольным стеатогепатитом / С.Н. Маммаев, З.А. Халимова, А.М. Каримова // Вестник национального медико–хирургического центра им НИ Пирогова. – 2007. – Т. 2. – № 2 – С. 77–80.
108. Мантула А. А. Особенности дерматологической патологии у больных хроническими гепатитами / А. А. Мантула // Дерматологія та венерологія. – 2009. – № 4 (46). – С. 41 – 45.
109. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром – самостоятельное заболевание или совокупность симптомов? / Б.Н. Маньковский // Therapia. Український медичний вісник. – 2007. – №4. – С. 29–31.
110. Маркеры вирусных гепатитов В и С у больных с сахарным диабетом / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, О. М. Крафчик и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №39. Материалы Семнадцатого Российского конгресса «Гепатология сегодня» (19-21 марта 2012 г., Москва). – 2012. – № 2, том XXII. – С.18.
111. Маркери парентеральних гепатитів у хворих на цукровий діабет 2 типу/ М. А. Дербак, Н. Й. Потокі, Л. Т. Сіксай та ін. // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 90-річчю кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (Харків, 24-25 жовтня 2013 року, м.) під ред проф. Козько В. М. – Харків. – 2013. – С.44-46.

112. Михальчук Л.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки/Л.М. Михальчук, А.С. Ефимов // *Международ. эндокринолог. журн.* – 2010. – № 2 (26). – С. 71– 82.
113. Мороз Л.В. Роль регуляторного прогормону гепсидину в перебігу хронічного гепатиту С /Л. В. Мороз, В. М. Дудник // *Сучасна гастроентерологія.* – 2009. № 3 (47) – С.21-23.
114. Мороз Л.В. Особливості перебігу хронічного гепатиту С у нон-респондентів / Л.В. Мороз, О.А. Оліпер, В.М. Дуднік // *Гепатологія.* – 2009. – №4. – С.37-42.
115. Мороз Л.В. Клініко-лабораторні особливості ХГС в залежності від генотипу вірусу / Л.В. Мороз, О.Ф. Шкондіна, В.М. Дудник // *Сучасні інфекції.* – 2007. – №3. – С.4-10.
116. Огурцов П.П. Лечение хронического гепатита С у больных с избыточной массой тела / П.П. Огурцов // *Рос. гепатол. форум.* – 2006. – № 3. – С. 21–26.
117. Особливості ліпідного обміну у хворих на хронічний гепатит С поєднаний із цукровим діабетом 2 типу / М. А. Дербак, Л. Т. Сіксай, Й. І. Пічкарь та ін. // *Проблеми військової охорони здоров'я. Збірник наук. праць Української військово-медичної академії.*–2013.–Випуск №36.– С.115-120.
118. Оценка эффективности комплексной терапии у больных с хроническим гепатитом С в сочетании с сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Н. В. Розумик и др. // *Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол. и колопрокт. Приложение №40. Материалы XVIII Рос. конгресса «Гепатология сегодня» (17-19 марта 2013г., Москва).* – 2013. –№ 2, Т. XXIII.– С.29.
119. Паньків В. І. Організація та клінічна ефективність скринінгу цукрового діабету / В.І. Паньків // *Здоров'я України.* – 2006.– № 16 (1). – С.28-29.
120. Парахонский А.П. Роль интерлейкина–6 в развитии инсулинорезистентности/А.П.Кособян//*Фундаментальные исследования.*–2011.–№1–С.105–106.
121. Пирогова И. Ю. Диагностика фиброза печени: инвазивные и неинвазивные методы / И. Ю. Пирогова, С. А. Пышкин // *Сиб. мед. журн.* – 2011. – № 3. – С. 10 – 15.

122. Проект Концепції Державної цільової соціальної програми "Цукровий діабет на період до 2018 року" // Міжнародний ендокринологічний журнал. - 2013. – №8. – С.169-173.- Режим доступу: <http://nbuv.gov.ua/j pdf>
123. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой печени у больных с метаболическим синдромом / Ю.Н. Петрова // Междунар. эндокр. журн. – 2007. – №6 (12). – С.42– 46.
124. Подымова С. Д. Болезни печени: Руководство для врачей /С.Д. Подымова.– М. : Медицина, 2005. – 768 с.
125. Розповсюдженість гастроентерологічної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Й. І. Пічкарь та ін. // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2013. – №2(47). – С.131-135.
126. Рябоконт Ю.Ю. Автоімунні порушення у хворих на хронічний гепатит С із різним ступенем виразності змішаної кріоглобулінемії / Ю.Ю. Рябоконт // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 3(63), ч. 1. – С. 80-83
127. Рябоконт Е.В. Современные аспекты применения урсодеззоксихолевой кислоты в патогенетическом лечении пациентов с хроническими гепатитами / Е.В. Рябоконт // Клини. инфект. и паразитология. – 2014. - № 1 08).–С. 51-58.
128. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины / К.П. Зак, М.Д. Тронько, В.В. Попова та ін. // – К.: Книга-плюс, 2015. – 488 с.
129. Свечникова Е. В. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов / Е. В. Свечникова, Ю. В. Сергеев, В. С. Дудник // Иммунопатол., алергол., инфектол. – 2007. – № 3. – С. 67- 71.
130. Супрун Е. В. Дерматологические проявления хронических вирусных гепатитов В и С / Е. В. Супрун, А. А. Заздравнов // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – №1(81). – С.73-78.
131. Ситников И. Г. Особенности нарушений липидного обмена и их коррекция препаратом фосфоглив при хроническом гепатите С / И.Г. Ситников, А.В. Рыжжина, М.С. Бохонов // Клини. медицина. – 2009. – №1.– С. 54-56.

132. Скрипник І. М. Клінічна гепатологія: навчальний посібник / І. М. Скрипник, Т. В. Мельник, М. М. Потяженко // П.: Дивосвіт, 2007. - 424 с.
133. Скрыпник И. Н. Неалкогольный стетогепатит: современные подходы к диагностике и лечению / Скрыпник И. Н. // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 11-12. – С. 331-332.
134. Тактика ведения пациентов с инфекцией вызванной вирусом гепатита С. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению болезней печени (ЕАИП/ EASL) 2015г. Клиническая инфектология и паразитология.– 2015. – №3(14). – С.3-57.
135. Танченко О.А. Урсодоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивякова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – Т. 22, № 1. – С. 82-86
136. Течение сахарного диабета у больных с вирусом гепатита С / М. А. Дербак, Э. Й. Архий и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 13-го Съезда Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 11- 12 марта 2013 г.).– 2013. – №1. –С.М8 - М9.
137. Трудности противовирусной терапии хронического гепатита С у больного с набором неблагоприятных признаков ответа на лечение /Н. Мухин, П. Огурцов, Е. Танащук и др. // Врач. – 2008. –№1.– С.20-26.
138. Течение хронического гепатита С и распространенность внепеченочных проявлений у детей / Н. В. Рогозина, Л. В. Горячева, И. В. Шилова и др. // Эпидем. и инфекц. болезни. Актуал. вопросы. – 2012. – № 5. – С. 34 –39.
139. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет серед населення світу та України за 2003-2013 рр. / В.І. Ткаченко // Ліки України.– 2014. – №4 (21).– С.55-59.
140. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». – Наказ Міністерства охорони здоров'я від 21.12.2012 №1118. – 56 с.

141. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – Киев: Медицина, 2010. – 271 с.
142. Фадеевко Г.Д. Діабетична гастропатія:сучасний стан проблеми / Г.Д. Фадеевко, Т.Л. Можина // Суч. гастроентерол.–2006.– № 2 (28).– С.89 – 98.
143. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И.С. Фрейдлин. – Иммунология. – 2001. – № 5.– С. 4–7.
144. Хамнуева Л.Ю. Сахарный диабет и HBV- HCV-инфекции / Л.Ю. Хамнуева, И.А. Бондарь, И.В. Малов – Иркутск, 2006.–53 с.
145. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др. // Профілактична медицина (епідеміологія, мікробіологія, вірусологія, паразитологія, інфекційні хвороби). – 2011. – № 1. – С.9-18.
146. Хронический гепатит С у больных инфицированных цитомегаловирусом / М. А. Дербак, Е. Й. Архий, Е. С. Сирчак и др. // Проблемы гастроэнтерологии. – Душанбе. – 2007. – №4(33). – С.111-113.
147. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова и др. – Х., 2007. – 226 с.
148. Частота распространенности гастроэнтерологической патологии среди больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Я. С. Дербак и др. // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 14-ого Славяно-Балтийского научного форума с международным участием „Санкт-Петербург - Гастро-2012” (СПб., май 2012 г.). – 2012. – №2-3.– С.9-10.
149. Чемич М.Д. Противірусна терапія хронічного вірусного гепатиту С – ефективність та безпечність /М.Д. Чемич, С.О. Грищенко// Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2010.– № 2.- С. 176-180.
150. Чернявский В.В. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению / В.В. Чернявский, А.К Сизенко, Л.С, Гвоздецкая // Гастроэнтерология. – 2014. – №1 (51). – С. 111–116.
151. Шварц В.Я. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности

- и сахарного диабета 2-го типа / В.Я. Шварц // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81(10). – С. 74–80.
152. Щербинина М.Б. Влияние "Урсофалька" на иммунный статус пациентов с холестерозом желчного пузыря в зависимости от показателя общего холестерина сыворотки крови / М.Б. Щербинина, М.И. Бабец, В.И. Кудрявцева // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №1. – С.62-67.
153. A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis / L.A. Adams, P. Angulo [et al.] // Hepatol. Int. – 2010. – Vol. 4 (3). – P.628–633.
154. Adipocyte iron regulates leptin and food intake / Y. Gao, Z. Li, J. S.Gabrielsen et al. // J Clin Invest. 2015.– Vol.125 (9).– P.3681-3691.
155. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity / J.S. Gabrielsen et al. // J Clin Invest. - 2012. - Vol.122. - P.3529-3540.
156. Agnello V. Extrahepatic disease manifestations og HCV infection: some current issues / V. Agnello, F. De Rosa // J. Hepatol.– 2004.–Vol. 40. – P. 341-352.
157. Alla V. Iron in nonhemochromatotic liver disorders / V. Alla, H.L. Bonkovsky // Semin. Liver Dis.– 2005.– Vol.25.– P.461-472.
158. Ali A. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations / A. Ali // Cleve Clin.J.Med. – 2006. – Vol.72. – P. 1005-1016.
159. A simple noninvasive index cam predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C. T. Wai, J. K. Greenon, R. J. Fontana et al. // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 518 – 526.
160. A study of leptin serum concentrations in patients with major beta-thalassemia / I. Shahramian, E. Akhlaghi, A. Ramezani et al. // Iran J Ped Hematol Oncol.– 2013.– Vol.3(2).– P.59–63.
161. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis /J. Huang, R. Karnchanasorn, H.-Y. Ou et al. // World J Exp Med. 2015.– Vol. 5(4).– P. 232-243. doi: 10.5493/wjem.v5.i4.232
162. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes /



- H. Borg, A. Gottsater, P. Fernlund et al. // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51, №6.- P. 1754-1762.
163. Associations among behavior-related susceptibility factors in porphyria cutanea tarda / S. Jalil, J. J. Grady, C. Lee et al. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8 (3). – P. 297 - 302.
164. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / A.L. Mason, J.Y. Lau, N.Hoang et al. // *Hepatology*. –2003. – Vol.29. – P.328-333.
165. Association of hepatitis C virus infection and diabetes in central Tunisia / N. Kaabia, E.B.Jazia, I.Slim, et al. // *W.J.Gastroenterol.*–2009.–Vol.15.–P.2778–81.
166. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients/J. Ryu, S.Lee, S.Hong et al.//*J. Int.Med.*–2001.– Vol.16.– P.18-23.
167. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection / N. R. Agarwal Handa, S. Acharya et al. // *Indian J Med Res.* – 2001. – Vol. 113. – P.170-174
168. A viral epitope that mimics a self antigen can accelerate but not initiate autoimmune diabetes / U. Christen, K.H. Edelmann, D.B. McGavern at al. // *J. Clin. Invest.*– 2004.– Vol. 114, №9. – P.1290-1298.
169. A women with nic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy/ M.E. Fisher, M. Rossini, E. Simmons et al. // *Am J of Kidney Dis* 2004. – Vol. 44(3) – P. 567-573.
170. Bataller R. Liver fibrosis / R. Bataller, D. Brenner // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 209–218.
171. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2 / R.M. Roccasecca, H. Ansuini, A. Vitelli et al.// *J. of Virol* 2003.– Vol.77.– P.1856-1867.
172. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* / B.M. McGuire, B.A. Julian, J.S. Bynon et al. // – 2006. – Vol. 144(10). – P.735-741.
173. Caballes F. Hepatitis C, porphyria cutanea tarda, and liver iron: An update / F. Caballes, H. Sendi, H. Bonkovsky//*Liver Int.* – 2012. – Vol. 32 (6). – P. 880 – 893.

174. Carter–Kent C. Cytokines in the Pathogenesis of Fatty Liver and Disease Progression to Steatohepatitis: Implications for Treatment Cytokines in NAFLD / C. Carter–Kent, N.N. Zein, A.E. Feldstein // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 103. – P. 1036–1042.
175. Castillo I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I. Castillo, E. Rodriguez- Inigo, J. Bartolome // *Gut*. – 2005. – Vol. 54 (5). – P.682-685.
176. CD56 high CD16- NK cell involvement in cutaneous lichen planus/ T. Carbone, F. Nasorri, D. Pennino et al. // *European J.of Dermatology*.– 2010. – Vol. 20 (6). – P. 724 - 730.
177. CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein\_ mediated viral infection / J. Zhang, G. Randall et al. // *J of Virol* 2004.– Vol. 78(3) – P. 1448-1455.
178. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate / H. Barth, C. Schafer, M.I. Adah et al. // *J of Biol Chem* 2003.– Vol. 278(42) – P. 41003-41012.
179. Cutaneous manifestations in patients of hepatitis C / A. Azfar, Z. Tariq, R. Tariq et al. // *J.of Pakistan Associat.of Dermatolog*.– 2008.–Vol.18. – P. 138 - 143.
180. Chainani-Wu N. Hepatitis C virus and lichen planus: A review / N.Chainani-Wu, F. Lozada-Nur, N. Terrault // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. – 2004. – Vol. 98 (2). – P. 171 - 183.
181. Characterization of low and very-low density hepatitis C virus RNA-containing particles / P. Andre, F. Komurian Pradel, S. Deforges et al. // *J. of Virol* 2002. – Vol. 76(14). – P. 6919-6928.
182. Christen U. Induction, acceleration or prevention of autoimmunity by molecular mimicry / U. Christen, M.G. von Herrath // *Mol. Immunol*.– 2004.– Vol. 40, №14-15– P. 1113-1120.
183. Chronic hepatitis C is mild in menstruating women/ M. Sartori, S. Andorno, C. Rigamonti et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol*.– 2000.– Vol.15.– P.1411-1417.

184. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes / M. Pedersen, N. Weis et al. // *Mech. Ageing. Dev.* – 2003. – Vol. 124, №4. – P. 495-502.
185. Clifford B.D. High prevalence of serological markers of autoimmunity in patients with chronic hepatitis C / B.D. Clifford, D. Donahue, L. Smith // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 21. – P. 613–619.
186. Clinical cofactors and hepatic fibrosis in hereditary hemochromatosis: the role of diabetes mellitus / M.J. Wood et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol.56. – P.904-911.
187. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression / V. Ortiz, M. Berenguer, J. Rayon, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Vol.97. – P.2408-14.
188. Craighead J.E. Viral diabetes mellitus in man and experimental animals / J.E. Craighead // *Am. J. Med.* – 1981. – Vol.70, №1. – P.127– 134.
189. Craxi A. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease / A. Craxi, G. Laffi // *Mol. Aspects Med.* – 2008. – Vol. 29 (1-2). – P. 85-95.
190. Cytokines and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / A. Diehl, Z. Li, H. Lin et al. // *Gut.* – 2005. – № 54. – P. 303–306.
191. Cytokine and Chemokine Production by Human Pancreatic Islets Upon Enterovirus / M. Barbara, H.W. Lanke, Jon D. Piganelli, et al. // *Diabetes.* – 2012. – Vol.61. – P.2030–2036.
192. Derbak M. A. Evaluation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes combined with chronic hepatitis C / M. A. Derbak, N. V. Rozumyk, S. V. Tsyapets // *INTER MEDICAL JOURNAL.* – 2014. – Vol. 1(1). – P. 28-30.
193. Derbak M. Vírus hepatitídy C ako faktor ovplyvňujúci diabetes mellitus 2 typu / M. Derbak, N. Rozumikova // *XXVI. DIABETOLOGICKÉ DNI S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU (Košice, 25-27.05.2016).* – Košice (Slovenská republika): UPJŠ Lekárska fakulta v Košiciach, 2016. – S. 11.
194. Detection of enteroviruses in intestine of type 1 diabetic patients / M. Oikarién, S. Taurianen, T. Honkanen et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol.151. – P.71-75.

195. Diabetes is the main factor accounting for the high ferritin levels detected in chronic hepatitis C virus infection. / A. Lecube, C. Hernández, J. Genescà et al. // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol.27 (11).– P.2669-75.
196. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments / T.M. Szopa et al. // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 36, № 8. – P. 687–695.
197. Diabetes acceleration or prevention by a coxsackievirus B4 infection: critical requirements for both interleukin-4 and gamma interferon / D. Serreze, C. Wasserfall, E. Ottendorfer et al. // *J. Virol*. – 2005. – Vol. 79, №2. – P. 1045-1052.
198. Diagnostic value of a group of biochemical markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / C.R. Lesmana, I. Hasan, U. Budihusodo et al. // *Dig. Dis*. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 201–206.
199. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. – 2011.– Vol. 11 (54). – P.328–343.
200. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / M.G. Ghany, D.B. Strader, T. Wright et al. // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39. – P. 1147-1171.
201. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance / P. Dongiovanni, M. Ruscica et al. // *Am J Pathol*. 2013.– Vol. 182 (6).– P.2254–2263.
202. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years / V.W.S. Wong, G.L.H. Wong, P.C.L. Choi et al. // *Gut*. – 2010. – Vol. 59. – P. 969–974.
203. Different mechanisms of steatosis in hepatitis C virus genotypes 1 and 3 infections / C. Hezode, F. Roudot-Thoraval, E.S. Zafrani et al. // *J. Viral. Hepat.*– 2004.– Vol.11. – P. 455–458.
204. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / Europ. Associat. for the Study of the Liver // *J. Hepat.*–2014.–Vol.60.–P.245-264.
205. Edgar D.C. Hepatitis C virus-induced cryoglobulinemia / D.C. Edgar, B.D. Lynn // *Kidney Internat*. – 2009. – Vol. 76. – P. 818-824.
206. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome / L.E. Bernstein,

- J. Berry, S. Kim et al. // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol.166. – P. 902–908.
207. Effects of iron loading on pathogenicity in hepatitis C virusinfected chimpanzees / S.E. Bassett, A.M.Di Bisceglie, B.R. Bacon et al. // *Hepatology.*– 1999. – Vol. 29. – P.1884-1892.
208. Effects on isolated human pancreatic islet cells after infection with strains of enterovirus isolated at clinical presentation of type 1 diabetes / A. Elshebani, A. Olsson, O. Korsgren et al. // *Virus Res.* – 2007.– Vol. 124.– P.193-203.
209. Elevated serum tumor necrosis factor alpha and ferritin may contribute to the insulin resistance found in HCV positive Egyptian patients / M. Elsammak, W. Refai, A. Elsayaf et al. // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2005.– Vol.21 (4)- P.527-534.
210. Elmakhzangy H. I. Hepatitis C virus infection and Coronary arteriosclerosis: the growing evidences / H. I. Elmakhzangy, R. A. Mohammed // *Br. J. Med. Res.* – 2014. – Vol. 4 (36). – P. 715 - 5728.
211. Emmanuelle B. Hepatitis C virus like particle budding: Role of the core protein and importance of its asp/ B. Emmanuelle, H. Christophe // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, 18. – P. 10131–10138.
212. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin / Y. Kamada et al.// *Gastroenterology.* – 2003. – Vol.125.–P.1796-807.
213. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population / M.E. Allison, T.Wreghitt, C.R. Palmer et al. // *J.Hepatol.*– 2002. – P.1135-1139.
214. Evaluation of leptin levels in major beta-thalassemic patients / H. Choobineh et al. // *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* – 2009.– Vol. 3(4).– P.1–4.
215. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C / F. Negro, D. Forton, A. Craxì et al. // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149(6). – P. 1345-1360.
216. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area / Y. Nagao, T. Kawaguchi, K. Tanaka et al. // *Int. J. Mol. Med.* – 2005. – Vol. 16, (2).– P. 291-296.
217. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients / C. Franck, J.B. Noursbaum, M. Richecoeur et al. // *Gastroenterologie*

clinique et biologique. – 2004. – Vol. 28. – P. 272–278.

218. Falorni A. Immunologic and genetic aspects of latent autoimmune diabetes in the adult / A. Falorni // *Minerva Endocrinol.* – 2003. – Vol. 28 (4). – P. 297-312.

219. Falorni A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients / A. Falorni, A. Brozzetti // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 19. – P. 119-133.

220. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemia vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C. Ferri, D. Giuggioli, M. Cassato // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 78-84.

221. Filippi C. Viral trigger for type 1 diabetes / C. Filippi, M. von Herrath // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57(11). – P. 2863-2871

222. Fleming R.E. Orchestration of iron homeostasis / R.E. Fleming, B.R. Bacon // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1741-1744.

223. Friedenberg C. The impact of diabetes and obesity on liver histology in patients with hepatitis / C. Friedenberg, S. Pungpapong, N. Zaeri // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2003. – Vol. 5. – P. 150-155.

224. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes / D. Ducoulombier, A. M. Afonso, G. Di Liberto et al. // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39(3). – P. 817-825.

225. Gabrielsen J. Scott. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity / J. Scott Gabrielsen, Yan Gao, Judith A. Simcox // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 122.(10). – P. 3529–3540.

226. Genetics of latent autoimmune diabetes in adults / C.B. Sanjeevi, G. Gambelunghe, A. Falorni et al. // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 958. – P. 107-111.

227. Glucose abnormalities are an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C / Lecube A., Hernández C., Simó R. et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102 (10). – P. 2189-2195.

228. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild et al. // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27 (5). – P. 1047-1053.

229. Golberg E. Infection and type 1 diabetes mellitus – A two edged sword? / E. Golberg, I. Krause // *Autoimmun. Rev.* – 2009. – Vol. 8. – P. 682-686.

230. Gulinskaya O.V. Prevalence of chronic virus hepatitis C in patients with diabetes / O.V. Gulinskaya// 9 th Warsaw Internat. Medical Congress of Young Scientists: Book of Abstracts.–May 9–12th 2013, Warsaw. – 2013. – P. 130.
231. Honeyman M. T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents / M. Honeyman // Molecular medicine.- 1998.- Vol. 4, №4.- P. 231-239.
232. Harris H. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study/ H. Harris // BMJ. – 2002. – Vol. 324.– P. 450–453.
233. Hemochromatosis gene polymorphisms and risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis/Y. Rong et al.//Am J Epidemiology.– 2012. – Vol.176. – P. 461-472.
234. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency/ L.S. Dalrymple, T. Koepsell, J. Sampson et al. // Clin. J. Am Soc Nephrol.– 2007. – Vol. 2.– P.715–721.
235. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case- control study /A. Mele, A. Pulsoni et al.// Blood 2003.–Vol. 102.–P.996-999.
236. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. / L. Morton, E. Engels, T. Holford et al. // Cancer Epidemiology Biomarkers .– 2004.– Vol. 13.– P. 425-430.
237. Hepatitis C virus- associated tubulointerstitial injury / K. Kasuno, T. Ono, A. Matsumori et al. // Am J of Kidney Dis. – 2003. – Vol. 41(4). – P. 767-775.
238. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency / W. Wong, M. Denton, H.G. Rennke et al.// Am J of Kidney Dis 2004.– Vol. 44(5).– P.924-929.
239. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection / D. Sansonno, G. Lauletta, M. Montrone et al. // Clin Exp Immunol. – 2005. –Vol. 140(3). – P. 498-506.
240. Hepatitis C and diabetes: the inevitable coincidence? Expert Review of Antiinfective / L.Amedeo, E. Luigi et al. // Therapy.– 2009.–Vol.7 (3)–P.293- 308.
241. Hepatitis C virus infection-related type 1 diabetes mellitus / L.K. Chen et al. // Diabet. Med. – 2005. – Vol. 22, № 3. – P. 340–343.

242. Hepatic oxidative DNA damage correlates with iron overload in chronic hepatitis C patients / N. Fujita, S. Horiike, R. Sugimoto et al. // *Free Radic. Biol. Med.*– 2007.– Vol.42.– P.353-362.
243. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein / T. Furutani, K. Hino, M. Okuda et al. // *Gastroenterology.*– 2006. – Vol.130. – P.2087- 2098.
244. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins / S.T. Shi, S.J. Polyak, H. Tu et al. // *Virology.* – 2002. – Vol. 292 (2). – P. 198–210.
245. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis / P. Gabriel, A. Sabile et al. // *The FASEB J.*– 2002.– Vol.16.– P.185–194.
246. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3 / L. R. Brandt, R. Quardi, K. Abid et al.//*Hepatology.* – 2000. – Vol. 33. – P. 106–115.
247. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C/C.Hsu, C.Liu et al.//*Liver Int.*–2008.–Vol.28.–P. 271–277.
248. High prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C. A case-control study / S. Grimbirt et al. // *Gastroenterol. Clin. at Biol.* – 2001. – Vol. 20, № 6-7. – P. 544–548.
249. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I / C. Voisset, N. Callens, E Blanchard. et al. // *J of Biol Chem.*– 2005.– Vol. 280(9).– P.7793-7799.
250. High prevalence and adverse effect of hepatitis C virus infection in type II diabetic-related nephropathy / J. Soma, T. Saito, Y. Taguma et al. // *J Am Soc Nephrol.*–2000.– Vol. 11(4).– P.690–699.
251. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests / H. Gray, T. Wreghitt, I.M. Stratton et al. // *Diabet. Med.* – 2005. – Vol.12. – P.244 -249.
252. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients / R. Simo, C. Hernandez, J. Genesca et al. // *Diabetes Care.* – 2006. – Vol.19. – P.998- 1000.



253. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of HCV replication by interferon: a potential mechanisms for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease / A.J. Sanyal, N. Chand, K. Comar et al. // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 40. – P.179A.
254. Hsieh P. Impact of liver diseases on the development of type 2 diabetes mellitus / P. Hsieh // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol.17. – P. 5240-5245.
255. IDF Diabetes Atlas, Sixth edition, Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. – 162p. Online version of IDF Diabetes Atlas: [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
256. IL-1 blockade attenuates islet amyloid polypeptide-induced proinflammatory cytokine release and pancreatic islet graft dysfunction / C. Westwell-Roper, D.L. Dai, G. Soukhatcheva et al. // *J Immunol* 2011. – Vol. 187.– P. 2755–2765.
257. Importance of cytokines, oxidative stress and expression of BCL-2 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis / N. Torer, S. Ozenirler, A. Yucel et al. // *Scandiavian Journal of Gastroenterology*. – 2007. – № 42 (9). – P. 1095–101.
258. Immunogenetic susceptibility to diabetes mellitus in patients with liver disease / A. Montano-Loza, A. Sultan, D. Falanga et al. // *Liver Int*.– 2009.– Vol. 29(10). – P.1543 –1551.
259. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B.G. Papouchado, Z. Li et.al. // *Am J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 103. – P. 1372–1379.
260. Increasing prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents (Tehran Adolescent Obesity Study) / H. Moayeri, K. Bidad, S. Zadhoush et al.// *Eur J Pediatr*. –2006. – Vol.165(11). – P.813–814.
261. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people / Y.J. Zhou, Y.Y. Li, Y.Q. Nie et.al. // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2010. – Vol. 25. – P. 772–777.
262. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN / L. Alric, E. Plaisier, S. Thebault et al. // *Am J of Kidney Dis* 2004. – Vol. 43(4). – P.617-623.

263. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population / L.A.Kondili, P.Chionne, A.Costantino et al. // *Gut*. – 2002. – Vol.50(5). – P.693-696.
264. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study / J. Spranger, A. Kroke, M. Mohlig et al. // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52, №3. – P. 812-817.
265. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy / I.J. Hickman, E.E. Powell, J.B. Prince et al. // *J. Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 1042–1048.
266. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C / L. Fartoux, J. Guerchet et al. // *Gut*. – 2005. – N 54. – P. 1003–1008.
267. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected] / J.M. Hui, A. Sud, G.C. Farrell et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125. – P. 1695–1704.
268. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in nondiabetic chronic hepatitis C patients / A. Muzzi, G. Leonardo, L. Rubbia Brandt et al. // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 41–46.
269. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients / M. Romero-Gomez, M. Del Mar Vilorio, R.J. Andrade et al. // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 636–641.
270. Insulin resistance in chronic hepatitis C association with genotype 1 and 4, serum HCV RNA levels, and liver fibrosis / R. Moucari, T. Asselah, H. Voitot et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 416 –423.
271. Insulin resistance is associated with increase in serum HCV RNA in HCV patients / R. Moucari et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.134. – P.416–423.
272. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood /M.T. Behme, J. Dupre, S.B. Harris et al. // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol.1005. – P.374-377.
273. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA) / A. Carlsson, G. Sundkvist, L. Groop et al. // *J.*

Clin. Endocrinol. Metab. – 2000.– Vol. 85.– P. 76-80.

274. Interaction of hepatitis C virus- like particles and cells: a model system for studying viral binding and entry / M. Triyatni, B. Saunier, P. Maruvada et al. // J of Virol 2002. – Vol. 76(18). – P. 9335-9344.

275. Interleukin–6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro–proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice. / N. Teoh, J. Field, G. Farrell et.al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 45 – P. 20–27.

276. Interleukin 6, adiponectin, leptin, and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients / A. Taniguchi, M. Fukushima, M. Ohya et al. // Metabolism. – 2006. – Vol.55, №2. – P. 258-262.

277. Inverse correlation of plasma leptin and soluble transferrin receptor levels in  $\beta$ -thalassemia patients / G.V. Dedoussis, M.C. Kyrtsonis, N.E. Andrikopoulos et al. // Ann Hematol.– 2002.– Vol.81(9).– P.543–547.

278. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3 / I. Theurl, H. Zoller, P. Obrist et al. // J. Infect. Dis.– 2004. – Vol. 190.– P.819-825.

279. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target / P. Dongiovanni et al. // J. Hepatology. – 2011. – Vol.55. – P. 920 - 932.

280. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to Fatty Acid oxidation and increased hepatic glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis / J. Huang et al. // Diabetes. – 2011. – Vol.60. – P. 80-87.

281. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study / L. Valenti, A.L. Fracanzani, P. Dongiovanni et al.// Am J Gastroenterol. –2007. – Vol.102. – P.1251-1258.

282. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? / J.P. Palmer, C.S. Hampe, H. Chiu et al. // Diabetes. – 2005. – Vol.54 (2). – P.62-67.

283. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, D. Ge [et al.] // Nature.- 2010.–Vol.464.–P.405– 408.

284. Jackel Cram C. Upregulation of fatty acid synthase promoter by hepatitis C virus core protein: genotype 3a core has a stronger effect than genotype 1b core / C. Jackel Cram, L.A. Babiuk, Q. Liu // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 130–148.
285. Jaeckel E. Viruses and diabetes / E. Jaeckel, M. Manns, M. Von Herrath // *Ann. N-Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 958. – P.7–25.
286. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis / A. Iagnocco, M. Mammarella et al.//*Clin Exp Rheumatol.*– 2004. – Vol. 22.– P.43-48.
287. Jude A. Fatty liver in chronic hepatitis C infection: unravelling the mechanisms/ A. Jude, A. Paulon // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1186–1188.
288. Jun H.S. A new look at viruses in type 1 diabetes / H.S. Jun, J.W. Yoon // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2003. – Vol. 19, № 1. – P. 8–31.
289. Kazuhiko K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance /K. Kazuhiko // *Intervirol.*–2006.–Vol.49.–P.51–57.
290. Kim J.D. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases / J.D. Kim, A.H. Sherker // *Gastroenterol. Clin. Am. J.*– 2004.– № 33. – P. 693-708.
291. Klover P.J. Interleukin–6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity / P.J. Klover, A.H. Clementi, R.A. Mooney // *Endocrinology.* – 2005. – Vol.146. – P. 3417–3427.
- 278.Knobler H. TNF- $\alpha$ , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad / H. Knobler, A. Schattner // *QJM.* – 2005.– Vol. 98(1).– P.1-6.
292. Lack of association between plasma leptin levels and appetite in children with iron deficiency / A.K. Topaloglu, O. Hallioglu, A. Canim et al. // *Nutrition.* – 2001. – Vol.17(7–8).– P.657–659.
293. Latent autoimmune diabetes in adults in Iceland: prevalence, phenotype and relatedness / A.M. Jonsdottir, T. Aspelund, G. Sigurdsson et al. // *Laeknabladid.* – 2005. – Vol.91, (12). – P. 909-914.
- 294.Lauer G.M. Hepatitis C virus infection / G.M. Lauer, D.W. Walker // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 41–52.
295. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C / D Lavanchy// *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29.– P. 74–81.

296. Levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , and IL-6 in patients with chronic hepatitis C virus infection and hyperinsulinemia / L. A. Salazar, X. García-Samper, S. Alcázar-Leyva et al. // *Open Journal of Immunology*. –2013. –Vol.3.(1).–P. 17-23.
297. Liangpunsakul S. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III / S. Liangpunsakul, N. Chalasani // *Kidney Int* 2005. – Vol. 67(1). – P.285-290.
298. Liver iron is a surrogate marker of severe fibrosis in chronic hepatitis C/ D. Guyader, A.Thirouard, L.Erdtmann et al.// *J.Hepatol.*– 2007.– Vol.46.– P.587-595.
299. Low prevalence of necrolytic acral erythema in patients with chronic hepatitis C virus infection / B. A. Raphael, Z. L. Dorey-Stein, J. Lott et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 67 (5). – P. 962 – 968.
300. Manns M. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection / M. Manns, E.Rambusch // *J. Hepatol.*–2004.–Vol. 31 (1). – P. 39–42.
301. Marcello P. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases / P. Marcello, A Iolascon // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16 (10). – P. 1171–1176.
- 302.Marco A. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications / A. Marco, A. Riquelme, A. Soza // *Ann. Hepatol.* – 2010.– N 9.– P. S112-S118.
303. Marinho R. T. Hepatitis C, stigma and cure / R. T. Marinho, D. P. Barreira // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19 (40). – P. 6703 – 6709.
304. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection/ M. J. Mayo // *Am. J. Sci.* – 2002. – № 325(3). – P. 135-148.
305. Mehta S.H. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus / S.H. Mehta, S.A. Strathdee, D.L. Thomas // *Epidemiologic Reviews.* – 2001. – Vol. 23, № 2. – P. 302–312.
306. Meta-analysis: the out come of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis / A. Andriulli, A.Mangia, A. Iacobellis [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 22. – P. 397–404.
307. Nabhan F. Latent autoimmune diabetes of adulthood: unique features that distinguish it from types 1 and 2 / F. Nabhan, M.A. Emanuele, N. Emanuele //

Postgrad. Med. – 2005. – Vol. 117 (3). – P. 7-12.

308. Nonalcoholic fatty liver disease: the pathogenetic roles of insulin resistance and adipocytokines / S.A. Polyzos, J. Kountouras, C. Zavos. *Curr // Mol Med.* – 2009. – Vol. 9 (3). – P. 299–314.

309. Non–alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader et al. // *Obesity Reviews.* – 2010. – № 11 (6). – P. 430–445.

310. Non–invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C / M. Ziol, A. Handra–Luca, A.Kettaneh et al. // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 48-54.

311. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency / K.G. Nead, J.M. Kaczorowski et al. // *Pediatrics.* 2004. – Vol.114(1).– P.104–108.

312. Palmer J.P. What's in a Name. Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes / J.P. Palmer, Irl B. Hirsch // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P. 536-538.

313. Pancreatic P-Cell Damage Mediated by P-Cell Production of Interleukin-1. A novel mechanism for virus-induced diabetes / M.R. Heitmeier, M. Arnush, A.L. Scarim et al. // *J. Biol. Chem.*– 2001.– Vol. 276.– P. 11151-11158.

314. Park S.H. Insulin Resistance Is Not Associated With Histologic Severity in Nondiabetic, Noncirrhotic Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection / S.H. Park, D.J. Kim, H.Y. Lee // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.24.– P. 215-258.

315. Pickup J.C. Inflammation and activated innate immunity in the pathogenesis of type 2 diabetes //J.C. Pickup //*Diabetes Care.*– 2004.– Vol. 27, №3.– P. 813-823.

316. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / A. Pietrangelo // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139.– P. 393-408.

317. Prevalence of oral lichen planus in Brazilian patients with HVC infection / K. S. Cunha, A. C. Manso, A. S. Cardoso et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2005. – Vol. 100 (3). – P. 330 - 333.

318. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States/ S.H. Mehta, F.L. Brancati, M.S. Sulkowski et al //

Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol.133. – P.592-599.

319. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus./ Arao M., Murase K., Kusakabe A. et al.// J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38, N 4. – P. 355-360.

320. Pro-inflammatory and atherogenic circulating factors in non-alcoholic fatty liver disease associated to metabolic syndrome / D. Lucero, V. Zago, G.I. López et.al. // Clin Chim Acta. – 2011. – Vol. 412. – P. 143–147.

321. Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1.5 diabetes) / G. Schernthaner, S. Hink, H.P. Kopp et al. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.– 2001.– Vol. 109, Suppl 2.– P. 94-108.

322. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Limer, H.M. Niemeier et al. // Hepatology. – 2010. – Vol. 51.– P. 121.

323. Recasens M. Obesity and inflammation / M. Recasens, W. Ricart, J.M. Fernandez-Real // Rev. Med. Univ. Navarra. – 2004. – Vol. 48, №2. – P. 49-54.

324. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity diabetes. Central role of tumor necrosis factor alpha / G.S. Hotamisligil, A. Budavari, D. Murray, et al. // J. Clin. Invest.– 1994.– Vol. 94.– P. 1543–1549.

325. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J.I. Tsui, E. Vittinghoff, M.G. Shlipak // J Am Soc Nephrol 2006.– Vol. 17(4).– P.1168-1174.

326. Relationship between chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus / S.Q. Yang, M.S. Chen, D.Jiang et al.// Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi – 2003. – Vol. 17 (1). – P. 46-49.

327. Resident Macrophages Mediate Islet Amyloid Polypeptide – Induced Islet IL-1b Production and b-Cell Dysfunction / Clara Y. Westwell-Roper, Jan A. Ehses, C. Bruce Verchere et al. // Diabetes. – 2014. – Vol.63. – P.1698 – 1711.

328. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study / M. Trombetta, G. Spiazzi, G. Zoppini et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. –2005. – Vol.22. – P.24- 27.

329. Roberts E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: A “growing” problem? / E. A. Roberts // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46, № 6. – P. 1133- 1142.
330. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes / B. Saunie, M. Triyatni, L. Ulianich et al. // *J of Virol.*– 2003.– Vol. 77(1).– P.546-559.
331. Role of cytokines and chemokines in non–alcoholic fatty liver disease / V. Braunersreuther, G.L. Viviani, F. Mach et al. // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (8). – P. 727–735.
332. Roque-Afonso A.M. Compartmentalization of hepatitis C virus genotypes between plasma and peripheral blood mononuclear cells / A.M. Roque- Afonso, D. Ducoulombier, G. Di Liberto // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79 (10). – P. 6349-6357.
333. Rouabhia S. Association of hepatitis C virus infection and diabetes / S. Rouabhia // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.15, N40. – P.5114-5115.
334. S-adenosylmethionine improves early viral responses and interferon-stimulated geneinduction in hepatitis C nonresponders/ J.J.Feld, A.A. Modi, R. El-Diwani et al.// – *Gastroenterology.*– 2011.– Vol.14(3).– P.830-839.
335. Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary Tupaia hepatocytes / H. Barth, R. Cerino, M. Arcuri et al. // *J of Virol .*–2005.– Vol. 79(9).– P. 5774-5785.
336. Seissler J. Autoimmune diagnostics in diabetes mellitus / J. Seissler, W.A. Scherbaum // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol.44 (2). – P. 133-137.
337. Sene D. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / D. Sene, N. Limal // *Metabolic Brain Disease.* – 2004. – Vol. 19. – P. 357-381.
338. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non–alcoholic steatohepatitis / S. Abiru, K. Micita, Y. Maeda et.al. // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26 (1). – P. 39–45.
339. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / Roseuberg W. M., Voelker M., Thiel R. et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 1704 – 1713.



340. Seroconversion of GAD Antibody in "Unclassified" Diabetes With Long Duration of Disease / T. Shigihara, A. Shimada, Y. Saisho et al. // *Diabetes Care.* - 2004. – Vol. 27. – P. 1836-1837.
341. Shepard C.W. Global epidemiology of hepatitis C virus infection/ C.W. Shepard, L. Finelli, M.J. Alter // *Lancet. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 5.– P.558-567.
342. Six-year follow-up of pancreatic beta cell function in adults with latent autoimmune diabetes / L. Yang, Z.G. Zhou, G. Huang et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol.21, №11(19). – P.2900-2905.
343. Silva I.S. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study / I.S. Silva, R.M. Perez, P.V. Oliveira et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*– 2005. – Vol.20.– P.243- 248.
344. Skin manifestations of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt / H. M. Raslan, W. M Ezzat., M. F. Abd Hamid et al. // *East Mediterr. Health J.* – 2009. – Vol. 15 (3). – P. 692 - 700.
345. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease / A. Lonardo, L. E. Adinolfi, P. Loria et al. // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.126. – P.586 - 597.
346. Steatohepatitis is associated with diabetes and fibrosis in genotype 1b HCV related chronic liver disease / M. Masarone, V. La Mura, S. Bruno et al. // *J. Viral. Hepat.*– 2007. – Vol. 14. – P. 714–720.
347. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way / L. Rubbia Brandt, P. Fabris, S. Paganin et al. // *Gut.*– 2004.–Vol. 53.– P. 406 –412.
348. Susceptibility of human pancreatic b cells for cytomegalovirus infection and the effects on cellular immunogenicity / M.J. Smelt, M.M. Faas, B.J. de Haan, et al. // *Pancreas.* – 2012.– Vol.41.– P. 39–49
349. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non–alcoholic steatohepatitis. / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al – Osaimi et al. // *J Hepatol.* – 2009. – Vol. 51 (2). – P. 371–379.

350. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / O. Lo Iacono, G. Venezia et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1181–1191.
351. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients / H.M. Patton, K. Patel, C. Behling et al. // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 484–490.
352. The impact of hepatic steatosis on the natural history of chronic hepatitis C infection/Cross T., Quaglia A. et al.//*J.Viral. Hepatol.*–2009.–Vol. 16.– P.492–499.
353. The prevalence of enteroviral capsid protein vp 1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes / S. Richardson, A. Willcox, A. Bone et al. // *Diabetologia.* –2009. – Vol.51. – P.1143-1151.
354. The mosaic of autoimmunity: prediction. Autoantibodies / Y. Shoenfeld, M. Blank, M. Abu-Sharka et al. // *And therapy in autoimmune diseases.* –2008. – *Isr. Med.Assoc. J.* –2008. – Vol.10.– P.13-19.
355. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study/ S. Petti, M. Rabiei, M. De Luca et al. // *Odontology.* – 2011. – Vol. 99. – P. 168 - 178.
356. The effect of iron depletion on chronic hepatitis C virus infection. / M. Franchini, G. Targher, F. Capra et al. // *Hepatol Int.*– 2008.– Vol.2.– P.335-340.
357. Titre and combination of ICA and autoantibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate two clinically distinct types of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) / T. Lohmann, K. Kellner, H.J. Verloren et al. // *Diabetologia.*– 2001.– Vol. 44, №8.– P. 1005-1010.
358. TNF- $\alpha$  interferes with lipid homeostasis and activates acute and proatherogenic processes / K. Fon Tacer, D. Kuzman, M. Seliskar et al. // *Physiol Genomics.* – 2007. – Vol. 31 (2). – P. 216–227.
359. TNF- $\alpha$  Antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome / T.L. Stanley, M.V. Zanni, S. Johnsen et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2011. – Vol. 96 (1). – P.146–150.

360. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance may mediate the hepatitis C virus-diabetes association/ H. Knobler, T. Zhornicky, A. Sandler et al. // *Am J Gastroenterol.* –2003.–Vol.98(12).–P. 2751-2766.
361. Type 2 diabetes mellitus and the risk of hepatitis C virus infection: a systematic review/X. Guo, M. Jin et al. // *Sci Rep.* – 2013. – Vol.18. – P.2981.
362. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group / R. Turner, I. Stratton, V. Horton et al. // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 1288-1293.
363. Virus C hepatitis and type 2 diabetes: a cohort study in southern Italy / L. Montenegro, M.De, G. Mis. et al. /*Am J Gastroenter.*–2013.–Vol.108.– P.108–111.
364. Weng W-K. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis / W-K. Weng, S. Levy // *Leukemia Lymphoma.* – 2003. – Vol. 44. – P. 1113-1112.
365. White D. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis / D. White, V. Ratziu // *J Hepatol.*–2008.– Vol.49(5).– P.831–844.
366. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies / L. Castera, C. Hezode, F. Roudot Thoraval et al. // *Gut.* – 2003. – Vol. 52. – P. 288–292.
367. Younossi Z.M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 28 (1). – P. 2–12.
368. Yoon E. Hepatitis C virus infection and hepatic steatosis / E. Yoon, K. Hu // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 3 (suppl. 2). – P. 53—56.
369. Zein C.O. Hepatitis C virus infection as a risk factor for development of type 2 diabetes mellitus: A prospective crosssectional study // *Hepatology.*– 2002. – Vol.36 (4). – P. 352.
370. Zimmet P. Crucial points at diagnosis. Type 1 diabetes or slow type 1 diabetes / P. Zimmet, R. Turner, D. McCarty // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22, Suppl 2.- P. 59-64.