

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ М. І. ПИРОГОВА**

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

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Вінниця 2016

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в Ужгородському національному університеті МОН України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Архій Емілія Йосипівна,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
МОН України, завідувач кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Чемич Микола Дмитрович,
Сумський державний університет МОН України,
завідувач кафедри інфекційних хвороб
з епідеміологією;

доктор медичних наук, професор
Рябокоть Олена Вячеславівна,
Запорізький державний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри
інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, професор
Москалюк Василь Деонісійович,
ВДНЗ «Буковинський державний медичний
університет» МОЗ України, професор кафедри
внутрішньої медицини та інфекційних хвороб.

Захист відбудеться «17» січня 2017 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.04 при Вінницькому національному медичному університеті імені М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56). Автореферат розісланий «17» грудня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Н. І. Токарчук

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 (Shepard C. W., 2005; Голубовська О. А., 2008; Lavanchy D., 2009, Андрейчин М. А., Рябоконе О. В., 2010). За оцінками експертів ВООЗ на хронічний гепатит С (ХГС) хворіють близько 150 млн осіб, а біля 350 тис. щорічно помирають внаслідок ураження печінки вірусом гепатиту С (ВГС) (Shepard C. W., 2005; Kaabia N. [et al.], 2009; Lavanchy D. 2009, Marinho R. T., 2013).

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 % (Гураль А. Л., Марієвський В. Ф., 2011; Голубовська О. А., 2014).

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.) (Agnello V., De Rosa F. G., 2004; Castillo I., 2005; Рябоконе О. В., 2010; Negro F., 2015). Дослідження останніх десятиліть доводять, що ВГС уражає не лише печінку, але й зумовлює системний патологічний процес, генералізовану інфекцію, наслідки якої – ураження багатьох органів і систем (Agnello V., De Rosa F. G., 2004; Roque-Afonso A. M., 2005; Castillo I., 2005; Гайфуллина Э. Г. и др. 2012; Рябоконе Ю. Ю., 2012). 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 й виходити на перший план, що зумовлює можливість діагностичних помилок та впливає на прогноз захворювання (Elmakhzangy H. I., 2014, Nagao Y., Kawaguchi T., 2005; Федорченко С. В., 2010; Рябоконе О. В., 2011; Хафисова О. О., 2011; Elmakhzangy H. I., 2014).

Не менш актуальною проблемою у світі на сьогодні є невпинне зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД). За даними Міжнародної Діабетичної Федерації, кількість хворих на ЦД у світі на 2014 рік становила 382 млн, а до 2030 р. очікується їх збільшення до 552 млн, з яких понад 90 % припадає на ЦД 2 типу (ЦД-2) [IDF Diabetes Atlas, 2015].

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 не діагностованих форм (Дедов И. И., 2012; Ткаченко В. І., 2014; Зак К. П., Тронько М. Д., 2015). Понад 76004 людей страждають на діабетичну нефропатію (ДН), більше, ніж у 173251 осіб зареєстровано діабетичну ретинопатію (ДР), та щорічно проводиться близько 3370 ампутацій нижніх кінцівок (Паньків В. І., 2014; Тронько М. Д., 2015).

На сьогодні з'являється все більше даних, які підтверджують прямий вплив ВГС на метаболізм глюкози (Amedeo L., 2009; Дуболазова Ю. В., Буеверов А.О.,

2010). У хворих на ХГС частіше реєструється ЦД-2 та інсулінорезистентність, ніж у хворих на хронічний гепатит В та неінфікованих вірусами гепатиту. Ряд дослідників віднесли ЦД-2 до позапечінкових ознак ВГС (Lecube A. [et al.], 2004; Хамнуева Л. Ю., 2006; Moucari R. [et al.], 2008; Amedeo L. [et al.], 2009; Marco A., 2010).

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 (Хамнуева Л. Ю., 2006; Filippi C., 2008; Amedeo L. [et al.], 2009, N. Kaabia [et al.], 2009).

Складним питанням є лікування таких пацієнтів. Основним етіотропним методом лікування хворих на ХГС залишається комбінована терапія пегильованим інтерфероном- α з рибавирином, що підвищує частоту стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) до 60 – 80 % (Andriulli A. [et al.], 2008, Мороз Л. В., 2009; Ивашкин В. Т., 2009, Зайцев И. А., 2010; Федорченко С. В., 2010; Чемич М. Д., 2010, EASL, 2011). У значній частині пацієнтів під час проведення протівірусної терапії (ПВТ) виникає ряд небажаних явищ, які погіршують якість життя, зменшують прихильність до лікування та вимагають корекції дози протівірусних препаратів, що знижує частоту СВВ (Masarone M. [et al.], 2007; Мороз Л. В., 2009; Fellay J. [et al.], 2010).

У частини хворих на ХГС, ЦД-2 є протипоказанням до призначення ПВТ, а інсулінорезистентність є одним із важливих негативних прогностичних факторів формування СВВ (M. Romero-Gomez [et al.], 2005, Lecube A. [et al.], 2007; Marcello P. 2010). Через наявність діабетичних ускладнень, високим є ризик небажаних явищ ПВТ, і такі хворі вкрай рідко розглядаються, як кандидати для протівірусного 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 ХГС у хворих на ЦД 2 типу на основі виявлених особливостей перебігу при вивченні 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 глютамінооксидази (GADA) і до острівцевого апарату підшлункової залози (ICA) у хворих на ХГС, поєднаний з ЦД 2 типу та оцінити секреторну функцію β -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 противірусної 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 противірусна 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 χ^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 β - 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 β , ІЛ-2 ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

Удосконалено лікування і патогенетично обґрунтовано доцільність додаткового одночасного введення адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) до стандартної противірусної 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/м², 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 в 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 ідей 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 Євразійському 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.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для виконання першого завдання роботи залучено 739 хворих на ЦД-2, які перебували на лікуванні у ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні імені

А. Новака у 2010-2015 рр. 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 у перші 4 місяці, захворювання органів дихання, шлунково-кишкового тракту у фазі загострення, декомпенсовані захворювання, захворювання нервової системи, психоемоційної сфери, та ментальні порушення, що перешкоджають проведенню даного дослідження.

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

Середній вік пацієнтів склав $(56,4 \pm 2,2)$ року. Тривалість ХГС у 78,0 % осіб складала $(10,5 \pm 0,3)$ року, а у 22,0 % – виявлений вперше. Тривалість ЦД-2 у обстежених в середньому склала $(12,8 \pm 0,24)$ року. Всі пацієнти, що приймали участь у дослідженні підписували інформовану згоду, структура якої відповідала офіційно прийнятій.

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

Діагноз ЦД-2 встановлювали згідно критеріїв ВООЗ (1999 р., перегляд 2006 р.) та Міжнародної асоціації з вивчення ЦД-IDF (International Diabetes Federation). Верифікація діагнозу ЦД-2 ґрунтувалась на визначенні рівнів глюкози крові натще (ГКН) та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), проведенні перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), обчисленні індексу IP (інсулінорезистентності) НОМА-IR (гомеостатичної моделі).

Характеристику клінічного перебігу оцінювали за ступенями тяжкості ЦД-2 та станом компенсації вуглеводного обміну. 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 %).

Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводились у атестованих лабораторіях ЗОКЛ імені А. Новака, центру з 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 біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, активність сироваткових цитолітичних ферментів аланінамінотрансферази (АЛАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази та γ -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).

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).

Методом імуноферментного аналізу (ІФА) Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA), визначали маркери вірусів гепатитів (А, С, В, Д, ТТV) та ВІЛ-інфекції, вміст анти-LKM-1, анти-SLA і анти-LC-1, рівень α -фетопропротеїну, з обліком на імуноферментному аналізаторі "STATFAX" та використанням стандартних наборів фірми «Діагностичні системи» (Росія) та IMMUNOTECH (Франція). Метод ІФА використано також для визначення у сироватці крові рівнів феритину, заліза, лептину, адипонектину, тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та трансформуючого фактора росту - β 1 (TGF- β 1), С-пептиду, аутоантитіл САДА та ІСА, рівнів інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α та неоптерину, за протоколами до тест-систем DRG (США) та «Вектор Бест» (Росія).

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 обласної клінічної інфекційної лікарні м. Ужгород (головний лікар - к.мед.н., доц. Поляк М. А.). У частини хворих ступінь фіброзу та стеатозу печінки оцінювали за даними неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс, згідно критеріїв, що запропоновані розробниками методу.

УЗД органів черевної порожнини проводили на апараті Philips HDI – 1500 із датчиком для сканування з частотою 3,5 МГц. Ендоскопічне обстеження виконували за допомогою ендоскопа з відеопроцесором „Pentax” EPM-3300 та використанням гнучких фіброендоскопів фірми „Pentax” E-2430, „Pentax” BD-34M, GIF-K20.

Хворі, що залучені у дослідження, залежно від завдання та варіантів фармакотерапії 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.

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

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 %).

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 α -2 β – 1,5 мг/кг або Пег-ІФН α -2а – 180 мг підшкірно 1 раз на тиждень та рибавірин, який

призначали: при 1-му генотипі HCV - 1000 мг/добу при масі менше ніж 80 кг і 1200 мг/добу при масі більше ніж 80 кг; при генотипі "не 1" - 800 мг/добу. Терапія «супроводу» полягала 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 усього терміну лікування. Введення адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ.

98 хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2 тяжкого ступеню, та яким протипоказана ПВТ, отримували гепатопротекторну терапію у різній комбінації, з яких 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. Приймання 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) отримувала комбіновану терапію УДХК+адеметіонін за запропонованою схемою. Курс лікування для хворих усіх груп тривав 12 місяців. Слід зазначити, що всі пацієнти завершували лікування амбулаторно.

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 (ЦЗП). Із 452 осіб із ЦД-2 залучених у дослідження – 245 (54,2 %) приймали пероральні ЦЗП, а 207 (45,8 %) пацієнтів знаходились на комбінованій терапії – інсулін у поєднанні з пероральними ЦЗП. Вид та дозування ЦЗП у всіх пацієнтів залишалися без змін протягом усього періоду лікування.

Для статистичної обробки отриманих даних у роботі застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; критерій Стюдента; метод χ^2 ; рангову кореляцію Спірмена), яку виконували в середовищі пакета SPSS 11.5. Оцінені середні значення, стандартні похибки та достовірність відмінностей, які вважались вірогідними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Структура захворюваності 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. Найчастішими серед них були: неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – 76,5 %, дискінезія жовчно-вивідних шляхів (ДЖВШ) – 25,0 %, ХГС – 23,9 % та хронічний панкреатит (ХП) – 13,8 %. 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 ($p < 0,05$).

Варто відмітити, що ХГС зареєстровано у 23,9 % (177 із 739) пацієнтів з ЦД-2, причому у 9,7 % (72 із 739) осіб антитіла до ВГС виявлено вперше. У 14,2 % (105 із

739) ХГС передував розвитку ЦД-2. Виявлено, що у хворих на ЦД-2 у 3,2 раза частіше реєструється 1 генотип ВГС, ніж генотип «не» 1 ($p < 0,05$) (рис.1).

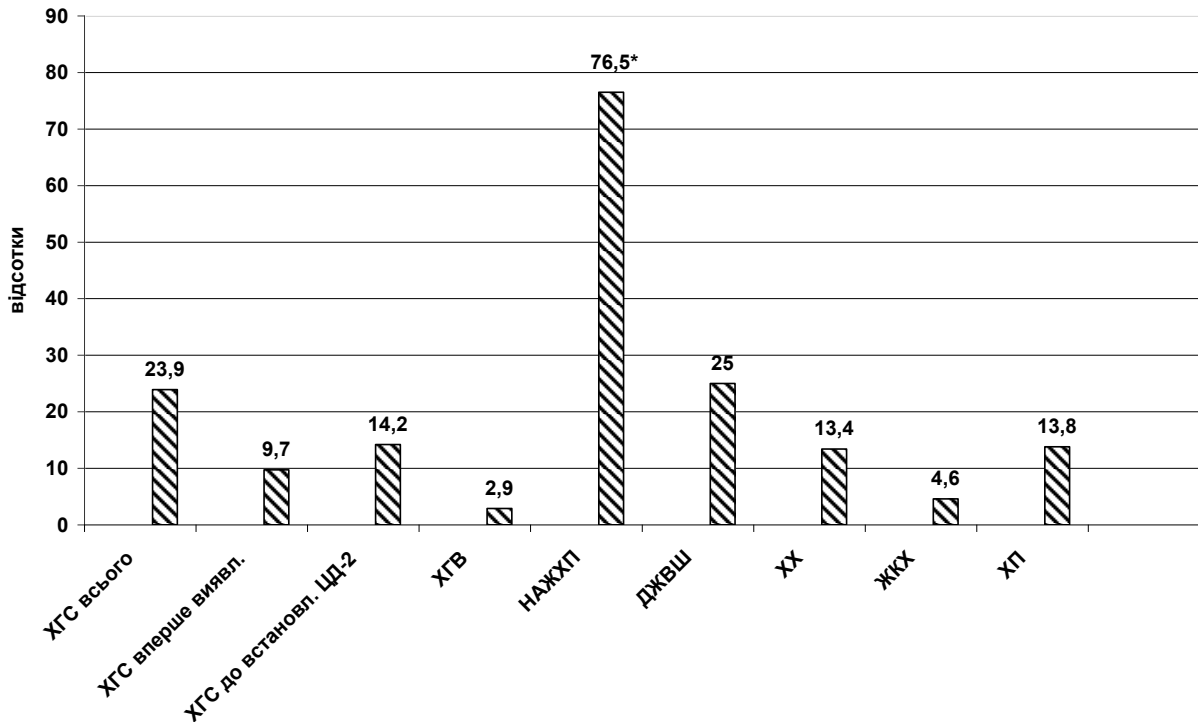


Рисунок 1 – Частота гепатобіліарної патології у хворих на ЦД-2. Достовірність різниці: * – з іншими групами (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Встановлено, що у осіб із ЦД-2, вперше виявлені антитіла до ВГС реєструвалися у 5,5 раза частіше, ніж у донорів крові (9,7 % проти 1,8 %; $p < 0,05$).

Характеризуючи вікові категорії хворих з вперше виявленим інфікуванням ВГС необхідно відмітити, що найбільший відсоток припадав на вікову групу 41-50 рр. (21,3 %). Друга, по частоті виявлення антиВГС, є вікова група 31- 40 рр. (10,0 %). У інших вікових групах частота реєстрації антиВГС була значно меншою (5,6% – 8,8%; $p < 0,05$). Також встановлено, що частота вперше виявлених антитіл до ВГС зростає із збільшенням тривалості ЦД-2: від 9,1 % при тривалості захворювання до 5 років, до 22,0 % - при ЦД-2 більше 20 років ($p < 0,05$).

Оцінка аналізу частоти гепатобіліарної патології у залежності від тривалості ЦД-2 показала, що НАЖХП є провідною гепатобіліарною патологією незалежно 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 що, 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 їх ролі 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 ЦД-2 понад 16 років у 2,5 і 6,7 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з тривалістю ЦД-2 до 5 років.

При вивченні частоти гепатобіліарної патології у залежності від віку встановлено, що у всіх хворих, окрім осіб 31 – 40 рр., найчастішою є НАЖХП, сягаючи у віці 51 – 60 рр. – 78,1 % ($p < 0,05$). У хворих на ЦД-2 віком 41–50 та 51– 60 рр. з високою частою 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. ($p < 0,05$).

У хворих із різним клінічним перебігом ЦД-2 встановлено, що патологію гепатобіліарної системи найчастіше мали особи із субкомпенсованим станом глікемії та тяжкою формою діабету, серед яких переважали ХХ, ДЖВШ, НАЖХП та ХГС (90,9 %, 89,2 %, 87,3 %, 86,1 % відповідно) (табл. 1).

Таблиця 1 – 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, $p < 0,05$).

Аналізуючи ступені тяжкості та компенсацію вуглеводного обміну у хворих на ЦД-2 із різною гепатобіліарною патологією необхідно відмітити, що у 49,7 % (88 із 177) пацієнтів з ХГС реєструвалась тяжка форма ЦД-2 та у 73,4 % (130 із 177) хворих - субкомпенсований стан глікемії. У 56,7 % (320 із 564) хворих з НАЖХП зареєстровано тяжку форму ЦД-2 та 87,2 % (492 із 564) мали субкомпенсований стан глікемії.

Згідно отриманих даних нами виділено основні фактори, що збільшують відносний ризик гепатобіліарної патології у хворих на ЦД-2 це: вік більше 55 років, стаж ЦД-2 понад 10 років, тяжкий перебіг та наявність ускладнень ЦД-2.

Клініко-діагностичні особливості хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу. У обстежених осіб з ХГС, поєднаним з ЦД-2, клінічні ознаки захворювання реєструвалися частіше, ніж при ХГС без ЦД-2 та у осіб 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) осіб 2 і 20,0 % (30) – 3, відповідно ($p < 0,05$); астеновегетативного синдрому у 96,0 % (170) проти 56,4 % (155) і 68,7 % (103) відповідно ($p < 0,05$); артралгій – у 41,8 % (74) проти 8,4 % (23) і 10,6 % (16) відповідно ($p < 0,05$).

Особливістю поєданого перебігу ХГС та ЦД-2 є їх взаємообтяжувальний вплив, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому у 1,5 раза ($p < 0,05$), астеновегетативного у 1,4 раза ($p < 0,05$), періодичного свербіжу шкіри у 4,8 раза ($p < 0,05$) та болю і важкості в правому підребер'ї у 3,3 раза ($p < 0,05$), на противагу хворим на ХГС без ЦД-2 (рис.2).

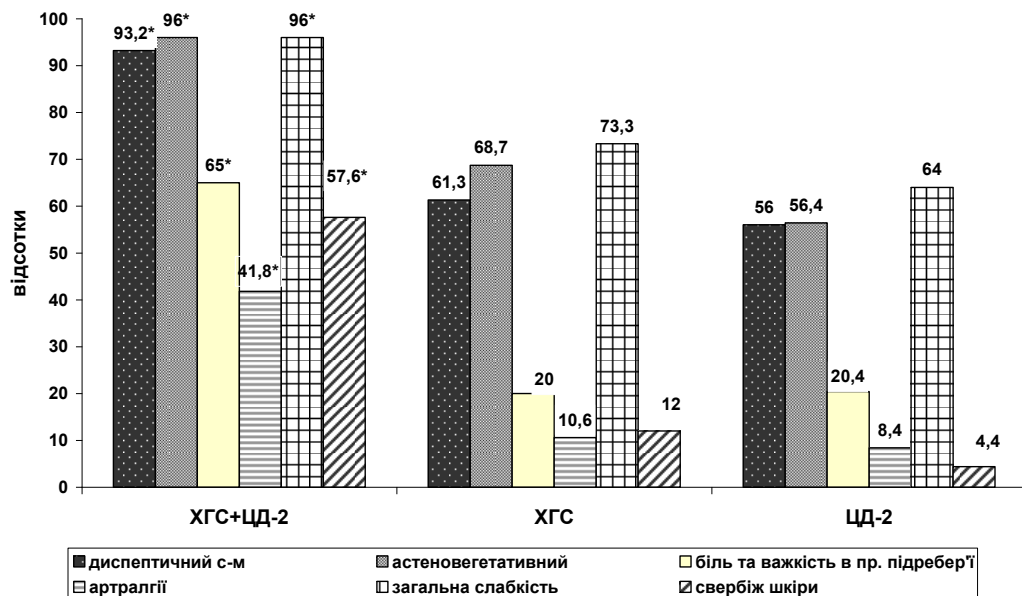


Рисунок 2 – Клінічні синдроми у хворих різних груп. Достовірність різниці: * – з іншими групами (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Проведений аналіз клінічних ознак ХГС у залежності від трофологічного статусу показав, що хворі з ПМТ та поєднаною патологією частіше мають скарги, ніж хворі з НМТ та поєднаною патологією, та особи з ХГС або ЦД-2 ($p < 0,05$). Встановлено, що біль та важкість у правому підребер'ї у 1,9 раза частіше була виявлена у хворих 1б групи, ніж у осіб 1а, та у 5,7 і 1,7 раза частіше, ніж у 3а і 3б групах ($p < 0,05$). У хворих 1б групи у 1,5 раза частіше зареєстровано свербіж шкіри, ніж у 1а 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 менше у порівнянні з хворими 1а, 3а і 3б груп ($p < 0,05$).

Хоча частота та виразність диспептичного синдрому та слабкості і швидкої втомлюваності були вищими ($p < 0,05$) у пацієнтів 1 групи, у порівнянні із 3 групою

та в середині групи вони не відрізнялися (підгрупи 1а і 1б за цими показниками достовірно не відрізнялися між собою; $p=1,000$), а отже не залежали від маси тіла.

Водночас, у 1б групі, у порівнянні із 1а та 3а і 3б групами зареєстровано менше осіб, що не мали скарг ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2 – 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, $p < 0,05$).

Аналізуючи біохімічні показники встановлено, у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 достовірно вищими є рівні загального білірубину, ЛФ та ГГТП, у порівнянні з хворими без ЦД-2 ($p < 0,05$) (табл.3).

Таблиця 3 – Зміни біохімічних показників у різних групах хворих

Показник	Група		
	1 (n=177)	3 (n=150)	Контрольна (n=30)
Білірубин, 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, МОд /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, $p < 0,05-0,001$).

Особливістю перебігу ХГС у хворих 1 групи є переважання ознак внутрішньопечінкового холестазау. Комбінація гіпербілірубінемії з підвищенням інших показників холестазау (лужна фосфатаза, ГГТП) та цитолізу (АлАТ) встановлена у 58,0 % хворих 1 групи, на противагу 19,5 % у 3-ій ($p < 0,05$).

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.3).

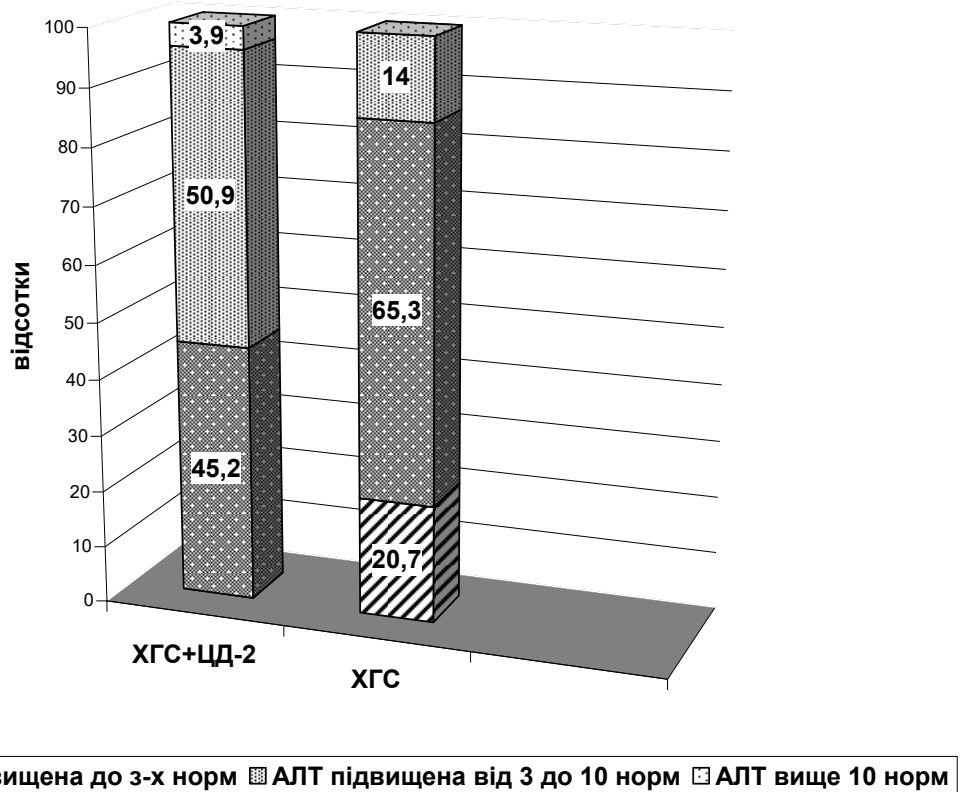


Рисунок 3 – Порівняння ступенів активності АлАТ у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 та без ЦД-2. Достовірність різниці:* – з іншими групами, (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

У пацієнтів з ХГС поєднаним з ЦД-2 та надмірною вагою, у 3,6 раза частіше, ніж у хворих з нормальною масою тіла, зареєстрована вища активність печінкових ферментів (АлАТ, АсАТ, ГГТП) ($p < 0,001$). У хворих 1б групи у 2,2 раза частіше спостерігається висока активність патологічного процесу (рівень АлАТ вище 10 норм), ніж у осіб 1а групи ($p < 0,05$), та не має у жодного обстеженого 3а і 3б груп (рис. 4).

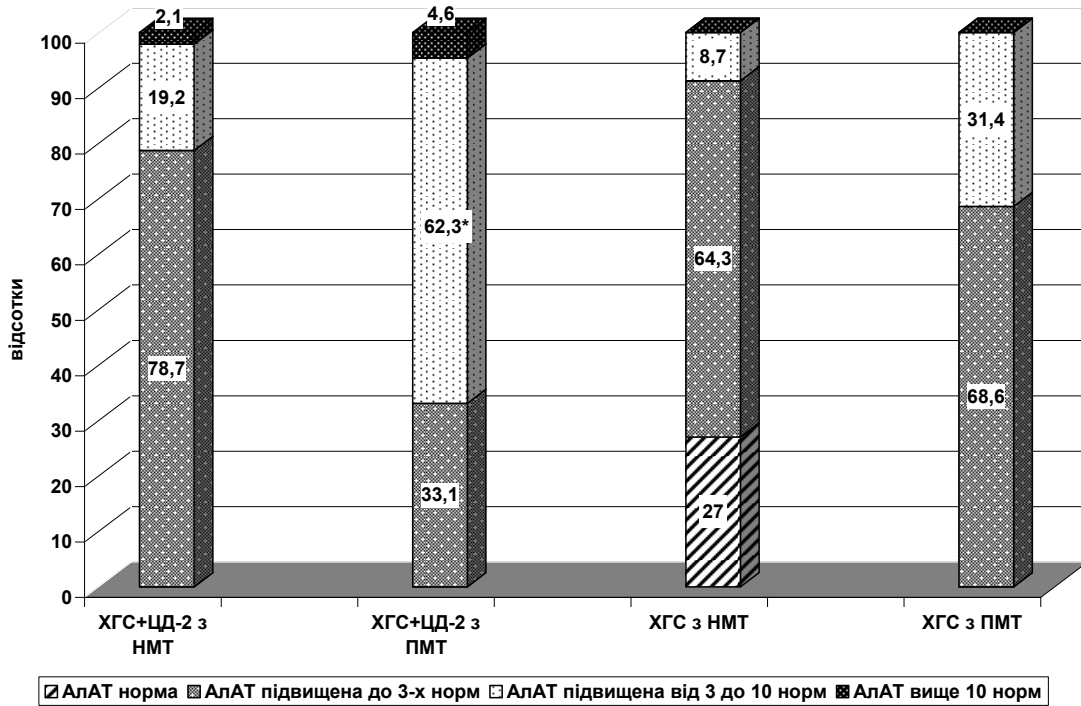


Рисунок 4 - Ступінь активності АлАТ у хворих на ХГС+ЦД-2 залежно від трофологічного статусу. Достовірність різниці:* – з іншими групами, (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Проведений аналіз показників ліпідного складу крові показав, що рівні ЗХ у пацієнтів усіх груп були вищими ($p < 0,05$) за контроль (табл. 4).

Таблиця 4 - 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 ^{1,3}	5,92 ± 0,13 ^{1,3}	6,25 ± 0,41 ¹	6,34 ± 0,19 ¹	5,65 ± 0,41 ¹	5,87 ± 0,45 ¹	3,82 ± 0,35
ЛПВЩ (ммоль/л)	0,93 ± 0,04 ¹	0,91 ± 0,03 ¹	0,94 ± 0,02 ¹	0,92 ± 0,05 ¹	1,23 ± 0,04	1,12 ± 0,03	1,54 ± 0,05
ЛПНЩ (ммоль/л)	2,62 ± 0,06 ^{1,2,3,4}	2,76 ± 0,09 ^{1,2,3,4}	3,75 ± 0,05 ^{1,4,5}	3,81 ± 0,06 ^{1,4,5}	1,77 ± 0,04 ^{2,3}	2,05 ± 0,09 ^{2,3}	1,32 ± 0,03
ТГ (ммоль/л)	1,99 ± 0,17 ^{1,2,3,4}	2,15 ± 0,23 ^{1,2,3,4}	2,77 ± 0,28 ^{1,4}	3,15 ± 0,32 ^{1,4,5}	0,97 ± 0,21 ^{2,3}	1,5 ± 0,24 ^{2,3}	0,99 ± 0,19

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

Необхідно відмітити, що у хворих 2б групи рівень ЗХ був найвищий ($6,34 \pm 0,19$ 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, статистично не відрізнялися від групи контролю ($p=0,17$). 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.

У хворих 1а і 1б групи середні значення ЛПНЩ були достовірно вищими ($p < 0,05$) 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) та достовірно нижчими ($p < 0,05$) 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).

Варто звернути увагу на той факт, що у хворих з поєднаною патологією ХГС+ЦД-2 у 2 рази частіше виявлено 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 ($p < 0,05$) (рис. 5).

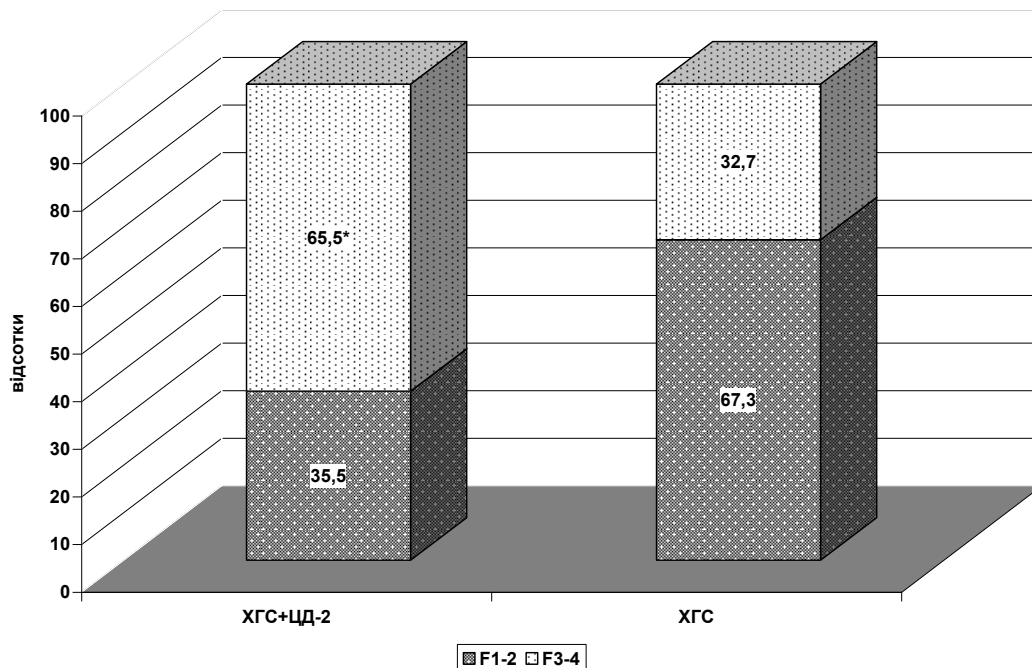


Рисунок 5 – Порівняння ступенів фіброзу печінки у хворих на ХГС з ЦД-2 та без ЦД-2. Достовірність різниці: * – з групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

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. 6).

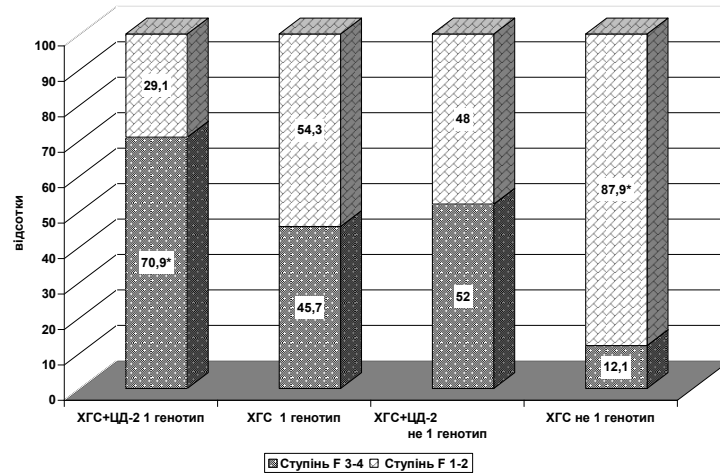


Рисунок 6 – Виразність фіброзу печінки залежно від генотипу ВГС. Достовірність різниці:* - з групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

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; $p < 0,01$). За результати досліджень Фібромакс виявлено, 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. 7).

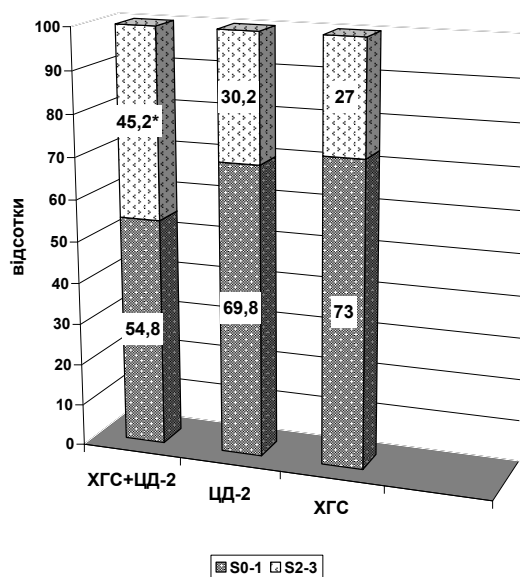


Рисунок 7 – Виразність стеатозу печінки залежно від нозології. Достовірність різниці:* – із групою хворих на ХГС (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05$).

Імунно-ендокринні механізми формування інсулінової недостатності у хворих на хронічний гепатит С поєднаний з цукровим діабетом. Дослідження показників ферокінетики у хворих на ХГС показало, що сироватковий вміст феритину був підвищеним у 64,0 % (96), а рівень заліза - у 56,7 % (85) осіб. Одночасне підвищення рівнів сироваткового заліза і феритину, виявлено у 52,0 % (78) хворих на ХГС.

Встановлено, що у пацієнтів із ХГС та ПМТ вміст феритину був вищим, ніж у осіб з ХГС та НМТ (215,1 нг/моль проти 174,2 нг/моль), а також у осіб з ХГС із поєднаним ЦД-2 з НМТ та ПМТ (163,7 нг/моль і 187,3 нг/моль; $p < 0,05-0,001$). Показник сироваткового заліза теж був вищим у пацієнтів із ХГС з ПМТ, ніж у хворих на ХГС з НМТ (28,5 мкмоль/л проти 21,3 мкмоль/л), але статистичної різниці не сягав при їх порівнянні із хворими на ХГС поєднаний із ЦД-2 з НМТ та ПМТ ($p > 0,05$).

Оцінюючи вміст сироваткового заліза встановлено, що його рівні вищі у хворих на ХГС з високим вірусним навантаженням, ніж з низьким ($32,3 \pm 1,8$ мкмоль/л проти $23,2 \pm 1,5$ мкмоль/л; $p < 0,05$). 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; $p < 0,05$).

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 ($15,45 \pm 1,71$ нг/мл проти $6,12 \pm 0,34$ нг/мл; $p < 0,05$). Із збільшенням рівня лептину у крові та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростала ступінь стеатозу печінки за даними ФіброМаксу, доповненими УЗД. Виявлена позитивна кореляція значень лептину ($r = 0,48$; $p < 0,05$) зі ступенем жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

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.

Враховуючи здатність ВГС ініціювати автоімунні процеси в організмі, у подальшому у всіх хворих встановлено частоту автоімунних антитіл до глютамінокислої декарбоксилази (GADA) і до острівцевого апарату (ICA). 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 раз 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 ($p < 0,001$).

У хворих на ЦД-2 із ХГС у 7,5 раз частіше, ніж у хворих без ХГС реєстрували GADA (41,2% проти 5,5%; $p < 0,001$). Також, у цих пацієнтів у 9,1 раз частіше встановлені ICA у порівнянні із хворими без ХГС ($p < 0,001$).

Виявлення автоантитіл GADA та ICA залежало від ступеня вірусного навантаження. GADA реєструвались у 2,4 раза, а ICA – у 2,1 раз частіше у хворих з високим вірусним навантаженням, ніж з низьким ($p < 0,05$) (табл. 5).

Таблиця 5 - 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, $p < 0,05-0,001$).

Одночасне виявлення GADA і ICA зареєстровано у 13,6 % (24) осіб 1-ої групи. Серед пацієнтів з високим вірусним навантаженням автоантитіла встановлені у 22,5 %, проти 7,5 % з низьким ($p < 0,05$). У жодного обстеженого з ЦД-2 без ХГС, ICA і GADA одночасно не визначалися.

Оцінюючи частоту автоантитіл залежно від тривалості ЦД-2 встановлено, що при ЦД-2 1–5 років GADA мали 31,3 % хворих; 6–10 років – 37,8 %; 11–15 років – 42,3 %; 16–20 років – 46,9 %; 21–25 років – 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 хворих на ХГС+ЦД-2 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 % та від тривалості діабету не залежала ($p > 0,05$).

Аналізуючи частоту GADA і ICA у пацієнтів з ХГС, поєднаним з ЦД-2 з різним ІМТ, встановлена достовірно більша їх частота ($p < 0,05$) у хворих з ПМТ, ніж у осіб 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 осіб з ХГС поєднаним з ЦД-2 з ПМТ проти таких 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, та при порівнянні їх значень із збільшенням ІМТ статистично значимих відмінностей не знайдено ($p > 0,05$).

У хворих на ХГС, поєднаний з ЦД-2, як з НМТ, так і з ПМТ автоантитіла до клітин підшлункової залози реєструються частіше, ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС. Серед хворих з НМТ у 1 групі GADA-позитивних осіб виявлено 21,3 % проти 8,8 % у 2 групі ($p < 0,05$), а ICA-позитивних – 4,3 % (2) хворих проти 2,5 % (2) хворих ($p < 0,05$) відповідно. У хворих на ХГС+ЦД-2 з ПМТ антитіла GADA зареєстровані у 50,0 % (31 із 50), а ICA – у 32,0 % (16 із 50) хворих, що достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у хворих на ЦД-2 без ХГС з ПМТ (19,5% і 2,4% відповідно; $p < 0,05$) (табл.6).

Таблиця 6 – Частота виявлення GADA і ICA у залежності від маси тіла

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

Примітки. 1. а – 1 гр.; б – 2 гр.; 3 – 3 гр.; 2. Достовірність різниці: * – із показниками хворих 2 групи (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні, $p < 0,05-0,001$).

При вивченні рівнів С-пептиду встановлено, що знижений його вміст зареєстрований у 5,4 раза частіше у хворих на ЦД-2 з ХГС, ніж без ХГС (33,3 % 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 ($p < 0,02$).

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 ($3,74 \pm 0,54$ ммоль/л та $4,18 \pm 0,71$ ммоль/л проти контролю $1,45 \pm 0,17$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Аналізуючи показник С-пептиду у хворих на ЦД-2 з ХГС з виявленими аутоантитілами встановлено, що у 1 групі у 7,6 раза було більше хворих із зниженим рівнем секреції, ніж у 2 групі (38,2 % проти 5,0 %; $p < 0,001$).

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 присутністю аутоантитіл. При поєднанні високого вірусного HCV навантаження та наявності аутоантитіл, у хворих на ЦД-2 з ХГС, встановлено зниження рівня С-пептиду у 51,6 % випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням - у 17,5 % випадків ($p < 0,02$). У 44,4 % хворих на ЦД-2 поєднаний з ХГС з високим вірусним

навантаженням без автоантитіл до клітин підшлункової залози зареєстровано рівень С-пептиду нижче норми ($p < 0,05$).

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що порушення цитокинового профілю, були виразнішими у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2, ніж у хворих без ХГС та характеризувалися достовірним підвищенням рівнів прозапальних цитокинів (ІЛ-1 β , ІЛ-2) та менш суттєвим протизапальних (ІЛ-4). Встановлено, що рівень ІЛ-1 β 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 ($p < 0,05$) (табл. 7).

Таблиця 7 – Вміст показників цитокинів у сироватці крові хворих на ХГС+ ЦД-2, ЦД-2 та ХГС

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

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

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. Рівень ФНП- α 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- α не відрізнялися між собою у всіх групах, ($p > 0,05$), що свідчить про активну роль даного цитокину у прогресуванні печінкового ушкодження, незалежно від етіологічного чинника. Нами не знайдено зв'язку між ФНП- α 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 β і ФНП- α був проведений кореляційний аналіз, коефіцієнт якого склав $r = 0,56$ ($p < 0,001$). Виявлена залежність між цими двома цитокинами 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- α ($r = 0,54$; $p < 0,001$), підтверджує єдиний механізм регуляції та взаємозалежність системної і локальної дії даних цитокинів у хворих на ЦД-2, інфікованих HCV.

Рівень прозапального цитокину неоптерину був підвищеним у 98,3 % пацієнтів 1 групи проти 41,8 % осіб групи 2 ($p < 0,05$). Вміст протизапального цитокину ІЛ-4 у хворих на ХГС+ЦД-2 був у 2,1 раза ($p < 0,05$) вищим ніж у пацієнтів з ЦД-2.

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 β , ІЛ-2 ($r = 0,58$; $p < 0,05$).

Клінічні особливості перебігу цукрового діабету у хворих на хронічний гепатит С. У хворих на ХГС+ЦД-2 частіше, 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 ЦЗП і кетоацидозу (у 3,1 рази, $p < 0,05$). У більшості пацієнтів із ХГС, поєднаним з ЦД-2, реєструвався стан декомпенсації або субкомпенсації вуглеводного обміну, що підтверджувалось рівнем цукру натще до $8,5 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$), постпрандіальної глікемії до $15,1 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,05$) та рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) - $7,90 \pm 0,34$ % ($p < 0,05$).

Аналізуючи ступінь тяжкості ЦД-2 встановлено, що хворі із ХГС у 1,9 рази частіше мали тяжкий ступінь (49,7 %), ніж хворі без вірусу (26,5 %; $p < 0,001$). У групі з високою вірусною активністю тяжкий ступінь ЦД-2 мали 64,8 % хворих, проти 39,6 % осіб із низькою вірусною активністю ($p < 0,01$). Отже, рівень реплікативної активності HCV суттєво впливав на клінічний перебіг діабету.

Комплексний аналіз рівнів HbA_{1c}, що характеризує стан компенсації ЦД показав, що у 1-ій та 2-ій групах більшість хворих була з субкомпенсованим ЦД-2 (73,4% та 79,3% відповідно) (табл. 8).

Таблиця 8 – 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	Компенсований (HbA _{1c} 6,0-6,5 %)	Субкомпенсований (HbA _{1c} 6,6-7,0 %)	Декомпенсований (HbA _{1c} >7,0 %)
1 (n=177)	20 / 11,3*	69 / 39,0	88/49,7*	7 / 4,0*	130 / 73,4	40 / 22,6*
1a (n=71)	0	25 / 35,2	46/64,8**	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 1а та 2а 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 при поєднанні ЦД-2 з ХГС проти ЦД-2 без ХГС. Так, декомпенсований перебіг ЦД-2 мали 22,6 % осіб з ХГС, що перевищує цей показник у хворих без ХГС ($p < 0,05$). Також, у першій групі порівняно з

пацієнтами другої групи у 2 рази було менше осіб з повною компенсацією вуглеводного обміну (4,0 % проти 8,3 % відповідно; $p < 0,05$).

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.

У 1 групі хворих поширеність усіх діабетичних ускладнень була дещо вище, ніж у 2 групі, але не в усіх різниця сягала статистичної значимості ($p > 0,05$). Не виявлено статистично значимих відмінностей за частотою ГПМК та ІМ між хворими 1 та 2 груп. ДПНП діагностована у 56,0 % (99 з 177) хворих 1-ої групи, а ДР - у 34,5 % (61 із 177) на противагу 41,8 % (115 із 275) і 22,2 % (у 61 з 275) хворим 2-ої групи, що статистично не значимо ($p > 0,05$). Аналізуючи частоту ДР у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 з різним ступенем вірусного навантаження встановлено, що вірогідно частіше це ускладнення спостерігалось у хворих з високим вірусним навантаженням, ніж з низьким, а саме 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 % (92 з 177) хворих, з переважанням кількості таких у 1а підгрупі (з високим вірусним навантаженням) - 77,5 % (55 із 71) осіб, проти хворих 2-ої групи, де ДН виявлено у 29,5 % (81 із 275) ($p < 0,001$) (табл. 9).

Таблиця 9 - 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
1а (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 між показниками груп 1 і 2; ** – між показниками 1-а та 2-а груп, (показник розрахований за критерієм Фішера, $p < 0,05-0,01$).

Розподіл за стадіями ДН у 1 групі хворих був наступним: 1 стадія відмічена у 10,7 % (19) хворих, 2 - у 16,4 % (29) та 3 - у 24,8 % (44) хворих. Не мали ДН 48,0 % (85) хворих 1-ої групи. У хворих 2-ої групи 1 стадія ДН реєструвалася у 14,9 % (41), 2 - у 10,9 % (30) та 3 - у 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

Характеризуючи частоту синдрому ДС необхідно зазначити, що у хворих 1-ої групи цей синдром формувалася у 3,6 рази частіше, ніж у хворих 2-ої 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 синдрому ДС отримані наступні результати: при тривалості ЦД-2 до 5 років у HCV - інфікованих частка осіб, що не мали синдрому 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.

Аналізуючи діабетичні ускладнення у хворих на ЦД-2 встановлено, що у хворих на ХГС з ЦД-2 частіше, ніж у хворих без вірусу спостерігаються ДН та синдром ДС (52,0 % і 29,5 % проти 16,9 % і 4,7 % ($p < 0,01$) відповідно). У той же час частота деяких ускладнень у осіб з низьким вірусним навантаженням майже не відрізняється від частоти ускладнень у пацієнтів без вірусу. Це насамперед ДР (21,7 % проти 22,2 %), ДПНП (55,7 % проти 41,8 %) та ДН (34,9 % проти 29,5 %). 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 ($p < 0,001$).

Лікування хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу. При плануванні лікувальних заходів ХГС у хворих із ЦД-2 нами враховано наявність метаболічних факторів, ступінь тяжкості та компенсації, наявність діабетичних ускладнень та основних клініко-лабораторних синдромів. 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'явилось 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.

Аналізуючи результати проведеного лікування 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 %; $p < 0,05$) (табл.10).

Таблиця 10 - Порівняльна характеристика ефективності стандартної ПВТ та стандартної ПВТ з «терапією супроводу» у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2.

Показник ефективності ПВТ		1 а група			1 б група		
		1 генотип (n=25)	не «1» генотип (n=7)	всього (n=32)	1 генотип (n=20)	не «1» генотип (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, $p < 0,05-0,001$).

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

Оцінюючи результати проведеної ПВТ у залежності від генотипу HCV, встановлено, що при 1 генотипі HCV частота СВВ у 2,1 раза була вищою у хворих 1б групи, ніж у 1а групі, а при не «1» генотипі - у 1,5 раза у порівнянні з хворими 1а групи (50,0 % проти 24,0 % ($p < 0,05$) та 57,1 % проти 83,3 % ($p < 0,2$) відповідно). Нормалізація активності АЛАТ після 4-тижневого лікування у 4,1 раза частіше спостерігалася у хворих 1б групи, ніж у 1а (76,9 % проти 18,8 % відповідно; $p < 0,05$), 12-ти тижневого – у 1,8 раз (96,2 % та 53,1 % відповідно; $p < 0,05$) хворих. В кінці 48-го тижня лікування у 100 % пацієнтів обох груп, у яких була завершена терапія рівень АЛАТ був у межах норми. У хворих обох груп, які досягли СВВ, нормалізація біохімічних показників спостерігалася у 100% не залежно від вихідних рівнів. З іншого боку, у хворих, що не досягли СВВ, продовження «терапії супроводу» призводило до нормалізації рівня печінкових ферментів та білірубину вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих, що не отримували її.

Аналізуючи розвиток небажаних явищ ПВТ встановлено, що у хворих 1а групи, частіше спостерігався астеновегетативний синдром, який характеризувався підвищеною дратівливістю, плаксивістю, поганим настроєм, апатією, підвищеною

втомлюваністю, порушенням сну ($p < 0,05$), ніж у хворих, що отримували «терапію супроводу».

При перевірці відмінностей небажаних явищ ПВТ встановлено, що у 1а групі небажані явища ПВТ мали 100 % хворих, і у 31,2 % із них (1- депресія, 10- анемії) виникла необхідність у зменшенні дози Пег-ІФН α -2а і рибавіріну. У 1б - побічні ефекти були зареєстровані у 19,2 % (5) хворих, але корекції не потребували. Встановлено, що зниження гемоглобіну нижче норми частіше спостерігалось у хворих 1а, ніж у хворих 1б групи (40,6 % проти 19,2 %; $p < 0,05$). Разом з тим, необхідно відмітити, що протягом усього періоду лікування у 1б групі 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.

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

При розподілі пацієнтів із ХГС поєднаним з ЦД-2 у залежності від способів лікування встановлено, що регрес СП при досягненні СВВ достовірно частіше спостерігався у пацієнтів 1б групи ($p < 0,001$), у той час, як у хворих 1а групи, успішна ПВТ не вела до зворотнього розвитку СП. Так, серед хворих 1б групи зменшення СП на 1 ступінь або ж повний регрес ознак, зареєстровано у 66,7 % (10) пацієнтів, наростання ознак стеатозу печінки не виявлено у жодного хворого, та у 33,3% (5) - виразність СП залишалась без змін на протипагу хворим 1а групи, де ці показники були - 10,0 % (1), 70,0 % (7) та 20,0 % (2) відповідно ($p < 0,05$).

Отже, встановлено, що у пацієнтів із ХГС та ЦД-2 при додатковому введенні до стандартної терапії адеметіоніну та УДХК частота СВВ є достовірно вищою (57,7 % проти 34,4 %; $p < 0,05$). У цих хворих небажані явища ПВТ виникають у 4,8 разів рідше ($p < 0,001$), та не потребують корекції.

Аналізуючи результати способу лікування ХГС у хворих з тяжкою формою ЦД-2 встановлено перевагу 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 проявів астеновегетативного синдрому, диспептичного, свербіжу шкіри та болю і важкості у правому підребер'ї у 86,1 % пацієнтів проти 59,4 % і 56,7 % осіб відповідно, ($p < 0,05$). Нормалізація маркерів холестази (загального білірубину, ЛФ, ГГТП) зареєстрована у 83,3 % осіб проти 63,3 % 68,7 % відповідно, ($p < 0,05$).

На основі комплексного вивчення взаємозв'язків між клінікою, біохімічними показниками, показниками рівнів С-пептиду, маркерами автоімунної 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, автоімунна агресія, цитокіновий дисбаланс, інсулінова недостатність (рис.8).

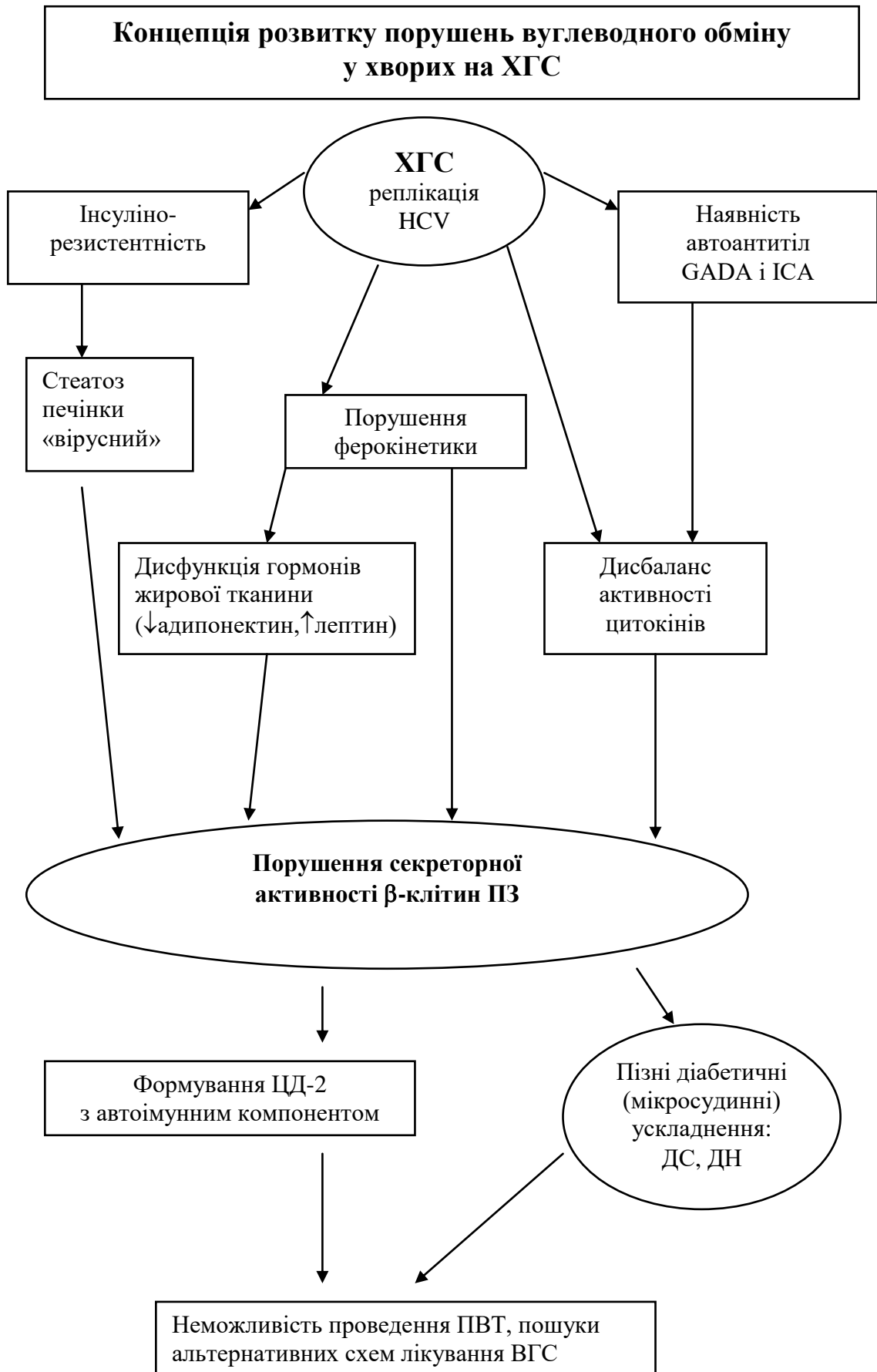


Рисунок 8 – Роль ВГС як фактора розвитку порушень вуглеводного обміну.

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-2.

3 Особливістю поєданого перебігу ХГС та ЦД-2 є їх взаємообтяжувальний вплив, що характеризується збільшенням частоти диспептичного синдрому (у 1,5 раза, $p < 0,05$), астеновегетативного (у 1,4 раза, $p < 0,05$), періодичного свербіжу шкіри (у 4,8 раза, $p < 0,05$), болю і важкості в правому підребер'ї (у 3,3 раза; $p < 0,05$), порівняно з хворими на ХГС без ЦД-2. У пацієнтів з ХГС поєднаним з ЦД-2 та надмірною вагою, у 3,6 раза 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 аутоімунних процесів, спрямованих до β - 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 β , 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 диспетичного 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 тяжкого ступеню, яким протипоказана ПВТ, рекомендовано одночасне введення адеметіоніну з урсодезоксихолевою кислотою протягом 12 місяців за вище наведеною схемою.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

2. Використання антралю 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

3. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

4. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

5. Дербак М. А. Пізні діабетичні ускладнення у хворих на цукровий діабет з HCV-інфекцією / М. А. Дербак // Гастроентерологія. – №3 (49). – 2013. – С.60 -63. *(Робота виконана одноосібно).*

6. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

7. Розповсюдженість гастроентерологічної патології у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Й. І. Пічкарь, О. М. Крафчик, Л. Т. Сіксаї, О. Ю. Кочмарь // Науковий вісник Ужгородського Університету. Серія „Медицина”. – 2013. – №2(47). – С.131-135. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

8. 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. *(Дисертант, провела*

огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

9. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

10. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

11. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

12. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

13. 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 №36. – С.115-120. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

14. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

15. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

16. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

17. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд*

літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

18. Дербак М. А. Коррекция холестаза у больных с коморбидной патологией печени / М. А. Дербак, С. В. Цяпеч, Г. Б. Цяпеч // Клиническая медицина Казахстана. – 2014. – 1(31). – С.38-44. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

19. 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. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).

20. 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. (Робота виконана одноосібно).

21. 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. (Робота виконана одноосібно).

22. 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. (Робота виконана одноосібно).

23. Дербак М. А. Перебіг хронічного гепатиту С при поєднанні з вірусами TORCH-групи / М. А. Дербак, Е. Й. Архій, Н. І. Брич // Збірник праць науково-практичної конференції „Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів” (Харків - 31 березня -1 квітня 2005 року). – Харків. – 2005. – С.71-72. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

24. 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. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

25. 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. (Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

26. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

27. Частота распространенности гастроэнтерологической патологии среди больных сахарным диабетом 2 типа / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Я. С. Дербак, Пичкаръ Й. И., О. М. Крафчик // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 14-ого Славяно-Балтийского наукового форуму с международным участием „Санкт-Петербург - Гастро-2012” (Санкт-Петербург, май 2012 г.). – 2012. – №2-3.– С.9-10. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

28. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

29. Заболевания гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом в сочетании с хроническим гепатитом С / Я. С. Дербак, М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Й. И. Пичкаръ // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. Материалы 9-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Славяно-Балтийского научного форуму с международным участием (Санкт-Петербург, ноябрь 2012 г.).– 2012. – №4. – С.12. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

30. 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. *(Робота виконана одноосібно).*

31. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

32. Течение сахарного диабета у больных с вирусом гепатита С / М. А. Дербак, Э. Й. Архий, Н. И. Брич, Й. И. Пичкаръ, 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. *(Дисертант*

сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

33. Маркери парентеральних гепатитів у хворих на цукровий діабет 2 типу / М. А. Дербак, Н. Й. Потокі, Л. Т. Сіксаї, 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) під ред. проф. Козько В. М. – Харків. – 2013. – С.44 – 46. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

34. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

35. 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. Пичкарь, О. М. Крафчик // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение №40. Материалы XVIII Российского конгресса «Гепатология сегодня» (17-19 марта 2013 г., Москва). – 2013. – № 2, том XXIII. – С. 29. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

36. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

37. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку результатів, підготувала роботу до друку).*

38. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

39. 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. Фадєєнко та ін. – Х.: ХНМУ, 2014. – С. 36. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

40. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

41. Дербак М. А. Коррекція 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» (м. Харків, 5 листопада 2015.). – Харків. – 2015. – С.63. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

42. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

43. 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.- практи. конференції / за ред. Т.М. Ганича. – Ужгород: 2016. – С.212-214. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

44. Дисрегуляторні зміни в цитокиновій 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

45. 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 академіка 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

46. 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

47. Derbak M. Virus 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. *(Дисертант сформулювала ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).*

АНОТАЦІЯ

Дербак М. А. Клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу та обґрунтування лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення науково-практичної проблеми, яке полягає у поглибленому вивченні особливостей перебігу хронічного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу, на підставі отриманих даних про взаємозв'язки між клінікою, біохімічними показниками, показниками вуглеводного обміну, маркерами автоімунної агресії, дисбалансу цитокінової системи та вірусним навантаженням.

У результаті дослідження встановлено, що поєднання хронічного гепатиту С та цукрового діабету 2 типу характеризується їх взаємообтяжувальним впливом з високою частотою тяжких форм цукрового діабету 2 типу та більш швидким зниженням секреції С-пептиду у порівнянні з неінфікованими, шляхом ініціації автоімунних процесів, спрямованих до β - клітин підшлункової залози. У хворих з поєднанням хронічного гепатиту С та цукрового діабету 2 типу у 2 рази частіше виявлено стадії фіброзу печінки F3- F4, ніж у хворих на ХГС без ЦД-2. Встановлено залежність ступеня фіброзу печінки у хворих на ХГС поєднаний з ЦД-2 від трофологічного статусу ($r=0,47$; $p<0,05$). Виявлено, що поєднання ЦД-2 і ХГС збільшує частоту стеатозу печінки S 2-3 ($\chi^2=4,8$; $p<0,05$). Запропоновано та обґрунтовано доцільність додаткового одночасного введення адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти 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. На основі отриманих результатів розроблено патогенетичну схему оцінювання ризику розвитку і прогресування порушень вуглеводного обміну у хворих на ХГС з визначенням механізмів формування інсулінової недостатності.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цукровий діабет 2 типу, автоімунні процеси, вірусне навантаження, порушення вуглеводного обміну, противірусна терапія, адеметіонін, урсодезоксихолева кислота.

АННОТАЦІЯ

Дербак М.А. Клинико-патогенетические особенности хронического гепатита С у больных сахарным диабетом 2 типа и обоснование лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Работа посвящена особенностям клиники, патогенеза и лечения хронического гепатита С (ХГС) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Обследовано 177 больных ХГС сочетанным с СД-2, 562 больных СД-2 и 150 больных ХГС.

В результате проведенного исследования установлено, что у 95,1 % больных СД-2 зарегистрированы сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы, наиболее частыми из которых были: неалкогольная жировая болезнь печени -76,5 %, дискинезия желчно-выводящих путей – 25,0 %, ХГС – 23,9 %, хронический панкреатит – 13,8 %. Следует отметить, у 14,2 % больных СД-2 был диагностирован на фоне уже имеющегося ХГС, а у 9,7 % больных антитела к ВГС обнаружены впервые.

Характеристика клинических проявлений ХГС у больных СД-2 в зависимости от массы тела показала, что большее количество жалоб и более высокие уровни АлАТ, АсАТ, ГГТП наблюдаются у больных ХГС сочетанным с СД-2 и избыточным весом, сравнительно с больными ХГС сочетанным с СД-2 и нормальной массой тела, а также с больными ХГС без СД-2. Установлено, что у больных ХГС сочетанным с СД-2 в 2 раза чаще обнаружены стадии фиброза печени F3- F4, чем у больных ХГС без СД-2. Степень фиброза F3- F4 имели 65,5 % лиц 1 группы, в отличие от 32,7 % больных 3 группы ($p < 0,05$). Статистический анализ показал, что сочетание СД-2 и ХГС увеличивает частоту стеатоза печени S 2-3 ($\chi^2 = 4,8$; $p < 0,05$).

Отмечено, что нарушение углеводного обмена чаще регистрируется у больных ХГС с синдромом перегрузки железом, чем у больных без нарушений феррокинетики (30,8% и 3,7%, соответственно; $p = 0,03$). У больных ХГС с повышенным содержанием железа и ферритина в сыворотке крови, отмечены достоверно высокие уровни С-пептида не зависимо от трофологического статуса. Установлено, что 57,6 % (102 из 177) больных ХГС сочетанным с СД-2 имеют антитела GADA или ICA, что в 7,9 раз чаще, чем у больных СД-2 без вируса ($p < 0,001$). Также установлено, что GADA зарегистрированы в 2,3 раза, а ICA в 7,5 раза чаще у больных ХГС сочетанным с СД-2 с избыточным весом, чем у больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

В результате проведенного исследования установлено, что у больных СД-2 сочетанным с ХГС в 5,4 раз чаще наблюдается снижение уровней С-пептида, чем у больных без ХГС (33,3 % против 6,2 %; $p < 0,001$). Причем, у больных этой группы, при сочетании высокой вирусной HCV нагрузки и наличии аутоантител GADA или ICA, этот показатель увеличивается до 51,6 % случаев. Установлено, что больные ХГС в 1,9 раза чаще имели тяжелую степень СД-2 (49,7 %), чем больные без вируса (26,5 %; $p < 0,001$). Анализируя диабетические осложнения установлено, что у больных СД-2 сочетанным с ХГС чаще, чем у больных без вируса наблюдаются диабетическая нефропатия и синдром «диабетической стопы» (52,0 % и 29,5 % против 16,9 % и 4,7 % соответственно; $p < 0,01$). В это же время частота некоторых осложнений у больных с низкой вирусной нагрузкой почти не отличается от частоты осложнений у больных без вируса. Это в первую очередь диабетическая ретинопатия (21,7 % против 22,2 %), полинейропатия (55,7 % против 41,8 %) и нефропатия (34,9 % против 29,5 %; $p > 0,05$).

При планировании лечебных мероприятий ХГС у больных с СД-2 учтено наличие метаболических факторов, степень тяжести и уровень компенсации СД-2, и наличие диабетических осложнений. Для изучения эффективности противовирусной терапии (ПВТ) включено 58 больных ХГС сочетанным СД-2. Больные были разделены на 1а группу ($n=32$), и получали только ПВТ в стандартных дозах и 1б группу ($n=28$), которые получали ПВТ + терапия «сопровождения». Терапия «сопровождения» включала введение перед началом ПВТ адеметионина по 800 мг в/в 1 раз в день в течение 10 дней, с последующим пероральным приемом этой же дозы препарата еще 20 дней, а также урсодезоксихолевую кислоту по 500 мг на ночь на протяжении всего периода лечения. Введение адеметиона повторяли на 4-ом, 8-ом, 12-ом месяцах ПВТ в выше указанных дозах.

Установлено, что частота достижения вирусологического ответа достоверно больше у больных, которые получали ПВТ с терапией «сопровождения», в отличие от больных, которые принимали только ПВТ (57,7 % против 34,4 %; $p < 0,05$). Доказано, что одновременный прием адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты улучшает переносимость стандартной ПВТ и в 5 раз уменьшает частоту и тяжесть ее нежелательных эффектов.

На основании комплексного изучения взаимосвязей между клиникой, биохимическими показателями, показателями уровней С-пептида, маркерами аутоиммунной агрессии, дисбаланса цитокиновой системы, и вирусной нагрузки, разработана концепция относительно роли вируса гепатита С, как фактора риска развития и прогрессирования СД-2 с определением механизмов формирования инсулиновой недостаточности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, сахарный диабет 2 типа, аутоиммунные процессы, вирусная нагрузка, нарушения углеводного обмена, противовирусная терапия, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

SUMMARY

Derbak M.A. Clinical and pathogenetic features of chronic hepatitis C in patients with type 2 diabetes mellitus and substantiation of the treatment. - The manuscript.

The thesis for the degree of doctor of medicine, specialty 14.01.13 - infectious diseases. - Vinnitsa National Medical University named by M.I. Pirogov Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2016.

The thesis shows theoretical generalization and new solution of scientific-practical problem, which consists in depth study of chronic hepatitis C peculiarities in patients with type 2 diabetes mellitus, on the basis of received data on the relationship between the clinic, biochemical indices, parameters of carbohydrate metabolism, markers of autoimmune aggression, cytokine system imbalance and viral load.

The study found that the combination of chronic hepatitis C and type 2 diabetes is characterized by their mutually aggravating influence with high frequency of severe forms of type 2 diabetes mellitus and a rapid decrease in the secretion of C-peptide compared to uninfected by initiating autoimmune processes directed to β - cells of the pancreas. In patients with a combination of chronic hepatitis C and type 2 diabetes mellitus 2 times more often found higher stages of liver fibrosis F3- F4, rather than in CHC patients without DM-2. The dependence of stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C combined with type 2 diabetes on trophological status ($r=0,47$; $p<0.05$) was established. Was found that the combination of DM-2 and CHC increases the frequency of steatosis S 2-3 ($\chi^2=4,8$; $p<0.05$). Offered and substantiated an expediency of additional and simultaneous administration of ademetonin and ursodeoxycholic acid to standard antiviral therapy of chronic hepatitis C, before the standard antiviral therapy, what reduces the frequency and severity of its' adverse events with high reliability. Based on the received results, pathogenetic scheme of assessment of development and progression risk of disorders of carbohydrate metabolism in patients with chronic hepatitis C was developed with the definition of formation mechanisms of insulin deficiency.

Key words: chronic hepatitis C, type 2 diabetes mellitus, autoimmune processes, viral load, carbohydrate metabolism disorders, antiviral therapy, ademetonin, ursodeoxycholic acid.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ	– аланінамінотрансфера
АсАТ	– аспартатамінотрансфераза
ВГВ	– вірус гепатиту В
ВГС	– вірус гепатиту С
ГГТП	– гамма глутамілтранспептидаза
ДН	– діабетична нефропатія
ДС	– діабетична стопа
ЗХ	– загальний холестерин
ЖКХ	– жовчнокам'яна хвороба
ІЛ	– інтерлейкіни
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФА	– імуноферментний аналіз
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
ЛФ	– лужна фосфатаза
НМТ	– нормальна маса тіла

ПВТ	– противірусна терапія
ПЗ	– підшлункова залоза
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПМТ	– підвищена маса тіла
РВВ	– рання вірусологічна відповідь
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СП	– стеатоз печінки
СПЗ	– синдром перенавантаження залізом
ТГ	– тригліцериди
УДКХ	– урсодезоксихолева кислота
ФНП- α	– фактор некрозу пухлин
ХГС	– хронічний гепатит С
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХХ	– хронічний холецистит
ХП	– хронічний панкреатит
ЦД	– цукровий діабет
ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
GADA	– аутоантитіла до глютамінокислої декарбоксилази
ICA	– антитіла до острівкового апарату підшлункової залози