

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА
ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ імені Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

КУЛЄШ ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА

УДК 616.36-002.2-022-036:579.891:577.175.722:576.3:616-008.6

**ВПЛИВ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ
НА ПЕРЕБІГ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національному медичному університеті імені О.О Богомольця МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Голубовська Ольга Анатоліївна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «інфекційні хвороби»

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Федорченко Сергій Валерійович**, завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»

доктор медичних наук, професор **Рябокоть Олена В'ячеславівна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України

Захист відбудеться «29» лютого 2016 р. о. 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (03680, м. Київ, вул. М. Амосова 5).

Автореферат розісланий «28» січня 2016 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук**



Л.В. Березіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Не дивлячись на значні досягнення у лікуванні хронічного гепатиту С (ХГС) за останній час, він залишається найактуальнішою медико-соціальною проблемою останніх 2-х десятиліть, що обумовлено швидкими темпами його поширення, труднощами своєчасної діагностики та високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. За даними різних експертних оцінок, кількість інфікованих вірусом гепатиту С (ВГС) сягає 500-700 млн. осіб, а кількість хворих ХГС становить близько 130-150 млн., проте вважається, що реальна кількість хворих на ХГС є значно більшою (Інформаційний бюлетень ВООЗ № 164, 2014). За рівнем інфікованості Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю ВГС, де інфіковано приблизно 3% громадян, однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40-60%. (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С, 2014).

Одним з визначальних напрямків в сучасній гепатології є вивчення факторів, як зі сторони вірусу ГС, так і зі сторони хазяїна, які можуть, як окремо, так і в поєднанні впливати на перебіг та лікування ХГС (Федорченко С.В., 2010; Рябоконт О.В., 2011; Голубовська О.А., 2014). Все частіше обговорюється можливість впливу інсулінорезистентності (ІР) як в рамках метаболічного синдрому (МС), так і ізольовано, на перебіг та ефективність лікування ХГС (Romero-Gómez M., 2006; Negro F., Harrison S.A., 2008; Байжанова Ж.Ж., 2010; Хафисова О.О., 2011).

Однак, зацікавленість ІР пов'язана не тільки зі зростаючою епідемією надмірної ваги та зростанням кількості осіб з МС серед пацієнтів з ХГС, але й з тим, що сама по собі НСV-інфекція сприяє розвитку, так званої, вірус-індукованої ІР, що дало підстави розглядати НСV-інфекцію як фактор ризику появи ІР й розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II типу), особливо у хворих на ХГС після 40 років (Marcellin P., 2002; Mousari R. et al., 2008; Хафисова О.О., 2011; El-Zayadi A.R., 2012). Таким чином, враховуючи все вищезазначене, у хворих з ХГС почали виділяти два різновиди ІР: «вірусна» і «метаболічна», які, за думкою ряду авторів, можуть по різному впливати на перебіг захворювання та ефективність лікування ХГС (Kawaguchi T. et al., 2004; Romero-Gómez M., 2006; Романова М.А., 2011).

Як відомо, визначальним механізмом у розвитку метаболічної ІР є дисбаланс адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння, який в свою чергу запускає цілий ряд патологічних станів, що входять в синдромо-комплекс під назвою МС (Ferrannini E. et al., 1997; Reaven G., 2002; Bugianesi E., 2005; Romero-Gómez M., 2008; Kobayashi Y. et al., Романова М.А., 2011). Точні механізми розвитку вірус-індукованої ІР у хворих з ХГС поки що залишаються до кінця не розкритими, однак більшість дослідників переконані, що основними механізмами, які ведуть до розвитку вірус-індукованої ІР у хворих з ХГС є безпосередній інгібуючий вплив

НСV на інсуліновий каскад через прямі вірус-залежні механізми і опосередкований, внаслідок активації запальної відповіді через посилення продукції ТНФ- α та інших прозапальних цитокінів (Kawaguchi T. et al., Shintani Y. et al., 2004; Lecube A., 2006; Parvaiz F. et al., 2011; Голубовська О.А., 2014). Проте, не дивлячись на численні дослідження, які присвячені вивченню механізмів розвитку ІР у хворих з ХГС, остаточно не вирішеним залишається питання впливу ІР, як вірус-індукованої, так і в рамках МС, на природній перебіг та ефективність протівірусної терапії (ПВТ). Ряд дослідників вважають, що незалежно від патогенезу, ІР при ХГС призводить до розвитку стеатогепатиту, сприяє прогресії фіброзу печінки, аж до розвитку цирозу і є негативним предиктором ефективності лікування ХГС (D'Sousa R., 2005; Никитин І.Г., 2007; Negro F., 2008; Байжанова Ж.Ж., 2010; Fattovich G. et al., 2011). Інші вважають, що ІР вірусного походження тільки в комбінації з ІР, яка асоційована з МС, здатна прискорювати розвиток фіброзу печінки та викликати порушення вуглеводного обміну, які в свою чергу призводять до розвитку ЦД II типу. Більш того, ряд дослідників, не безпідставно, вважають ІР та ЦД II типу позапечінковими проявами ХГС (Mehta S.H. et al., 2000; Tahrani A. et al., 2003; Lecube A., 2006; Mousari R. et al., 2008; ElMakhzangy H.I., 2014). Однак, існують і інші дослідження, які продемонстрували, що ІР не впливає на результативність ПВТ, а саме на досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) (Mello V. et al., 2006; Fattovich L. et al., 2010).

Вельми значущим залишається питання щодо впливу ІР на прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС. В ряді проведених експериментів, ІР було визнано незалежним фактором прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС (Ratzui V. et al., 2003; Никитин І.Г., 2007; Khattab M. et al., 2010). Але, в цих роботах акцентувалась увага на ІР метаболічного генезу, а питання стосовно впливу вірус-індукованої ІР на прогресування фіброзу печінки, залишилось поза увагою науковців.

Таким чином, визначення генезу деяких метаболічних розладів у хворих на ХГС, зокрема ІР, та з'ясування її впливу на прогресування фіброзу печінки і ефективність ПВТ, являє собою важливу медико-соціальну проблему, вирішення якої має науково-практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота пов'язана з науково-дослідною роботою кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (державний реєстраційний №0114U004673).

Мета роботи: удосконалити тактику ведення хворих та оптимізувати підходи до терапії ХГС на тлі ІР залежно від генезу її виникнення на підставі вивчення клініко-лабораторних та ультрасонографічних особливостей перебігу.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання:

1. Визначити частоту виявлення ІР у хворих на ХГС в залежності від генотипу вірусу, вірусного навантаження, тривалості захворювання, стадії фіброзу
2. Вивчити клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС на фоні ІР
3. Проаналізувати ультрасонографічні зміни з боку органів гепатобіліарної зони у хворих з ХГС на фоні ІР.

4. Оцінити ефективність медикаментозних і немедикаментозних методів корекції ІР у хворих на ХГС.

5. Оцінити ефективність ПВТ на тлі даних методів корекції ІР.

6. Оптимізувати тактику ведення хворих на ХГС на тлі ІР метаболічного та вірус-індукованого генезу.

Об'єкт дослідження: перебіг ХГС на фоні інсулінорезистентності.

Предмет дослідження: частота виявлення ІР у хворих на ХГС, клініко-лабораторні, ультрасонографічні особливості перебігу ХГС на фоні ІР, ефективність неспецифічних медикаментозних і немедикаментозних методів корекції ІР та ефективність стандартної ПВТ на тлі їх застосування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в Україні були проведені дослідження по визначенню частоти виявлення ІР в групі пацієнтів, інфікованих ВГС. Простежений зв'язок між НСV-інфекцією різних генотипів з розвитком ІР. Показано, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС ІР зустрічалась частіше, виникнення і розвиток якої, у більшості випадків, пов'язаний з реплікативною активністю ВГС, в той час, у хворих, інфікованих 2/3 генотипом ВГС, ІР розвивається на фоні МС і опосередковано пов'язана з наявністю основних його складових.

Вперше проведено комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із ХГС на фоні ІР. Встановлено, що ХГС на фоні вірус-індукованої ІР перебігав типово, але з певними деякими відмінностями в лабораторних порушеннях вуглеводного обміну, перебіг ХГС з ІР, що розвивалась на фоні МС характеризувався поєднанням ознак ХГС з МС, що відображалось у більш вираженому клінічному перебігу захворювання, змінами лабораторних показників та частішим виявленням ехопатології при ультрасонографічному дослідженні.

Оцінена ефективність медикаментозних (призначення метформіну) та немедикаментозних (модифікація способу життя) методів корекції ІР у хворих з ХГС та з'ясований їх вплив на результати стандартної ПВТ (пегильовані інтерферони (ПЕГ-ІФН) та рибавірин).

Практичне значення та впровадження результатів роботи. Отримані результати клініко-лабораторних та ультрасонографічних особливостей перебігу ХГС на фоні ІР в залежності як від генотипу вірусу, так й від факторів її виникнення можуть бути використані в практичній медицині для оцінки прогнозу прогресування захворювання та ефективності стандартної ПВТ.

Для покращення якості діагностики та тактики ведення хворих на ХГС, разом з загальноприйнятим протоколом обстеження, доцільним є визначення наявності ІР із застосуванням методу «гомеостатичної моделі» (НОМА-ІР) із з'ясуванням її походження і відповідно, вирішенням подальшої тактики лікування.

На підставі отриманих результатів, з метою корекції ІР, що розвинулась на фоні МС, хворим на ХГС було запропоновано спосіб підготовки до проведення стандартної ПВТ, який полягає у призначенні метформіну по 20 мг/кг/добу,

щонайменше протягом 3-х місяців перед початком призначення ПВТ та спосіб комплексного лікування, що полягає у подальшому призначенні метформіну у зазначеній дозі в якості терапії супроводу стандартної ПВТ, що збільшує ймовірність досягнення СВВ у даної категорії пацієнтів. В той час, призначення метформіну хворим з вірус-індукованою ІР є не доцільним, враховуючи відсутність істотного впливу на значення НОМА-ІР і частоту досягнення СВВ, і лише вдала ПВТ з досягненням СВВ призводить до зменшення значення НОМА-ІР або повного регресу ІР у цих пацієнтів.

Для використання в практичній медицині за матеріалами дисертації отримано патенти на корисну модель «Спосіб лікування хворих ХГС на фоні інсулінорезистентності» № u201312182 від 25.02.2014 та «Спосіб лікування хворих хронічним гепатитом С на фоні стеатозу печінки» № u201304883 від 27.08.2013).

Матеріали роботи були впроваджені в роботу інфекційного відділення та гепатологічного центру Клінічної лікарні № 15 м. Києва. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів і курсантів факультету удосконалення викладачів.

Особистий внесок здобувача. За особистої участі автора визначені тема та мета дослідження, обґрунтовано актуальність і основні напрями роботи; окреслені завдання наукових досліджень. Особисто здійснено інформаційно-патентний пошук вивчено та проаналізовано сучасну літературу з досліджуваної проблеми. Самостійно вела та обстежувала хворих, які знаходились на стаціонарному та амбулаторному лікуванні в інфекційному відділенні та гепатологічному центрі КЛ № 15, проводила клінічні дослідження, займалась інтерпретацією загальнолабораторних, біохімічних, серологічних, молекулярно-генетичних аналізів та даних ультрасонографічного дослідження. Здобувачем самостійно здійснено статистичну обробку, аналіз, інтерпретацію та узагальнення отриманих результатів; написані всі розділи роботи, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2012 року (5-6 квітня 2012 р., м. Київ), на Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (17-19 жовтня 2012 р., м. Київ), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інноваційні підходи до діагностики та лікування сучасних інфекційних хвороб», присвяченій 130-річчю з дня народження Б.Я. Падалки (21-22 березня 2013 р., м. Київ).

Публікації. Результати дисертації відображені у 9 друкованих працях, з них 5 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 стаття у виданні, що включене до наукометричної бази, 1 стаття в англomовному виданні та 2 тези доповіді на конференціях та конгресі.

Отримано позитивне рішення на 2 деклараційних патенти на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, який присвячений характеристиці обстежуваних хворих та методам дослідження, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 184 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 169 сторінок, ілюстрована 21 таблицею, 32 рисунками. Бібліографія складається із 153 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось в інфекційному відділенні та гепатологічному центрі клінічної лікарні №15 м. Києва, які є базою кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця протягом 2011-2013 рр.

Усі хворі введені в дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою.

У дослідження увійшло 117 хворих на ХГС: чоловіків – 74 (63,2%), жінок – 43 (36,8%), віком від 23 до 64 років, середній вік склав 37,7 роки, медіана віку становила 34 (НК=30 років, ВК=42 роки). Тривалість захворювання в середньому склала 7,3 роки, медіана тривалості захворювання становила 6,6 (НК=3,2 роки, ВК=11 років).

Критеріями виключення із дослідження були наявність ЦД I або II типу, вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, коінфекція з ВГВ та/або ВІЛ-інфекцією, декомпенсований ЦП з проведенням відповідних досліджень. Для підтвердження діагнозу ЦД I/II типу, хворі були проконсультовані ендокринологом.

Встановлення діагнозу ХГС базувалось на виявленні сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та не структурних білків ВГС (anti HCV IgG +) методом ІФА, а також на виявленні в крові хворих RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням.

Наявність ІР визначали шляхом застосування методу «гомеостатичної моделі» (НОМА-IR), де $\text{НОМА-IR} = \text{рівень інсуліну натще (мкМО/мл)} \times \text{рівень глюкози натще (ммоль/л)} / 22,5$. ІР діагностували при індексі $\text{НОМА} > 2,7$.

Діагноз МС визначався згідно критеріїв ВООЗ за 1999 рік та Міжнародної асоціації по вивченню ЦД – IDF (International Diabetes Federation) за 2005 рік.

В залежності від наявності або відсутності ІР всі пацієнти з ХГС були розподілені на групи наступним чином:

I група – 64 пацієнта з ХГС на фоні ІР (чоловіків – 39 (60,9%), жінок – 25 (39,1%), медіана віку становила 38 років (НК=33,75 роки, ВК=47,25 роки).

Хворі I групи були розділені на підгрупи в залежності від генотипу ВГС:

- I-A підгрупа – 40 хворих з 1 генотипом ВГС на фоні ІР;
- I-B підгрупа – 24 хворих з 2/3 генотипом ВГС на фоні ІР;

II контрольна група – 53 пацієнта з ХГС без ІР (чоловіків – 35 (66,0%), жінок – 18 (34,0%), медіана віку становила 31 рік (НК=28 років, ВК=37 років).

Хворі II групи також були розділені на підгрупи в залежності від генотипу ВГС:

- II-A підгрупа – 23 хворих з 1 генотипом ВГС без ІР;
- II-B підгрупа – 30 хворих з 2/3 генотипом ВГС без ІР.

Усім хворим, що увійшли в дослідження, проводилось повне клінічне обстеження, загальнолабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження в динаміці у лабораторії КЛ №15 та в акредитованих комерційних лабораторіях. Гематологічні дослідження проводились на аналізаторі «Sysmex XT-2000i» та «Hemorider». Біохімічні дослідження виконані на аналізаторі Express-550 фірми Ciba-Corning (Велика Британія) та Cobas 6000 фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

Серологічні дослідження проводились за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. Якісне та кількісне визначення RNA HCV, а також генотипування ВГС було проведено за допомогою методики Real-Time PCR, кількісне визначення на аналізаторі TaqMan-48 (Roche Diagnostics, Швейцарія) використовуючи тест системи Roche Diagnostics (Швейцарія), аналітична чутливість якої 25 МО/мл.

Всім хворим проводилось комплексне ультразвукове обстеження, яке виконувалось на апараті УЗД VOLUSN – 730 Expert з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), які були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994). При стандартному двомірному обстеженні (2D-режимі) здійснювалась оцінка розмірів печінки, однорідність її паренхіми, розмір воротної і селезінкової вени, лінійні розміри та площа селезінки, стан підшлункової залози та жовчного міхура, оцінювалась наявність та вираженість гепатолієнального синдрому. Далі, при сканування в трьохмірному режимі в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом (3D+PD режим) оцінювали наявність та вираженість фіброзу (Голубовська О.А., 2008).

Специфічну комбіновану ПВТ препаратами ПЕГ-ІФН α -2b та α -2a в поєднанні з рибавірином отримали 57 (48,7%) хворих ХГС згідно міжнародних рекомендацій стосовно лікування ХГС. Серед них було 31 (54,4%) хворий з 1 генотипом ХГС та 26 (45,6%) хворих з 3 генотипом ХГС. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала 24 тижні при інфікуванні 3 генотипом та 48 тижнів при інфікуванні 1 генотипом ВГС. Доза ПЕГ-ІФН α -2b визначалась з розрахунку 1,5 мкг/кг/тиждень, ПЕГ-ІФН α -2a – 180 мкг/тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії з ПЕГ-ІФН α -2b розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта. Застосовуючи ПЕГ-ІФН α -2a доза рибавірину становила 1000 мг/добу при масі тіла < 75 кг і 1200 мг/добу при масі тіла > 75 кг відповідно, незалежно від генотипу ВГС. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій з ведення хворих на ХГС, що приймають стандартну ПВТ (EASL 2011-2014) з оцінкою вірусологічної і біохімічної відповіді.

Для оцінки та порівняння ефективності методів корекції ІР застосовували медикаментозний (метформін по 20 мг/кг/добу) та немедикаментозний (модифікація способу життя) методи корекції ІР. Метформін був призначений 34 (53,1%) хворим І групи, серед них 23 (67,6%) хворих з ХГС 1 генотипом і 11 (32,4%) хворих з ХГС 2/3 генотипом. Модифікація способу життя була призначена іншим 30 (46,9%) хворим І групи, серед них було 17 (56,7%) хворих з ХГС 1 генотипом та 13 (43,3%) хворих з ХГС 3 генотипом. Значення НОМА-ІР визначали на початку та після 3-х місяців лікування. Надалі, для оцінки ефективності ПВТ на фоні даних методів корекції ІР, 19 (51,4%) хворим І групи було продовжено прийом метформіну у зазначеній дозі на всьому протязі призначення ПВТ, серед них 12 (63,2%) хворих з ХГС 1 генотипом і 7 (36,8%) хворих з ХГС 3 генотипом. Іншим 18 (48,6%) хворим І групи, які приймали стандартну ПВТ, було продовжено модифікацію способу життя, протягом усього періоду лікування. Серед них 11 (61,1%) хворих з ХГС 1 генотипом та 7 (38,9%) хворих з ХГС 3 генотипом. Оцінку рівня динаміки НОМА-ІР визначали через 24 тижня після закінчення ПВТ. Із 20 (35,0%) хворих ІІ групи, яким була призначена стандартна ПВТ, виявилось 8 (40,0%) хворих з ХГС 1 генотипом і 12 (60,0%) хворих з ХГС 3 генотипом.

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали з використанням методів описової статистики (для категоріальних змінних – кількість, частка у % та графічне зображення розподілу; для кількісних даних – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум), однофакторного дисперсійного аналізу (ДА) з наступним застосуванням методу множинних порівнянь Тьюкі, порівняння даних за критерієм Пірсона з поправкою Йетса або за точним критерієм Фішера в залежності від виконання передумов аналізу. У разі виконання порівняння двох груп було застосовано критерій Стьюдента для незалежних вибірок (якщо дані були розподілені нормально) та непараметричний критерій Манна–Уїтні (у разі, якщо розподіл даних не узгоджувався з нормальним). У випадках, коли розподіл залишків ДА не узгоджувався з нормальним дані перетворювали на ранги і виконували ДА рангів вихідних даних. Для оцінки взаємозв'язку між ознаками – величини однієї ознаки від ряду варіюючих ознак іншої використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона. Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка при рівні значущості 0,01. При застосуванні усіх статистичних методів, крім Шапіро–Уїлка, рівень значущості було взято $\leq 0,05$. Для розрахунків використовували програми MS Excel та «Statistica 6,0».

Результати досліджень та їх обговорення. Клінічні особливості перебігу ХГС на фоні ІР. Дослідження показало, що ІР 1,5 рази частіше виявлялась серед хворих з 1 генотипом ВГС ніж серед хворих з 2/3 генотипом ВГС (63,5% проти 44,4%) (рис. 1).

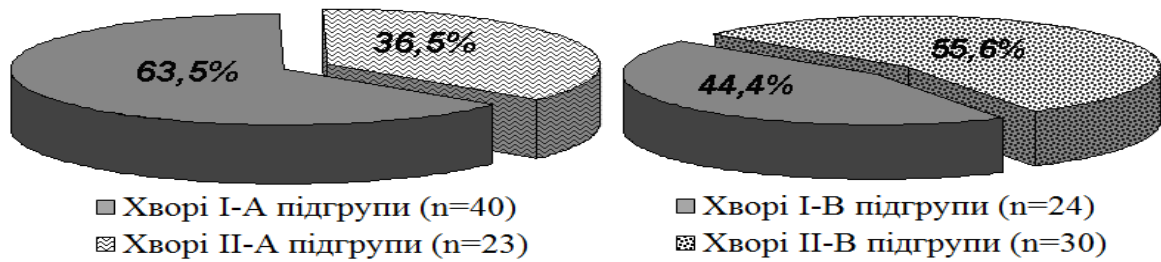


Рис. 1. Частота виявлення ІР у хворих на ХГС в залежності від генотипу вірусу

З'ясовуючи походження ІР, виявилось, що у більшості – 26 (65,0%) хворих з I генотипом ХГС (I-A підгрупа), ІР діагностувалась без МС, і у 14 (35,0%) хворих, ІР визначалась на фоні МС. В той час, у більшості – 18 (75,5%) хворих з 2/3 генотипом (I-B підгрупа), ІР асоціювалась з МС і лише у 6 (25%) хворих визначалась без ознак МС, що і вплинуло на клініко-лабораторний перебіг ХГС.

При дослідженні клінічної картини перебігу ХГС в залежності від наявності ІР виявлені наступні особливості. У хворих з ХГС на фоні ІР клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше в порівнянні із хворими з ХГС без ІР ($p < 0,05$). За результатами дослідження була встановлена істотна різниця за частотою виявлення диспептичного синдрому (84,4% проти 56,6%, $p < 0,05$), різною була частота виявлення болю та тяжкості в животі (81,3% проти 24,5%, $p < 0,05$), астеновегетативного синдрому (92,1% проти 77,4%, $p < 0,05$), епізодів жовтяниці (18,8% проти 3,8%, $p < 0,05$), проявів аутоімунного тиреоїдиту (40,6% проти 17,0%, $p < 0,05$), артралгій (45,3% проти 11,3%, $p < 0,05$), підвищення артеріального тиску (34,4% проти 3,8%, $p < 0,001$), загальна слабкість, зниження працездатності також частіше виявлялись у пацієнтів на ХГС з ІР: 92,1% проти 77,4% ($p < 0,05$). Відсутність скарг реєструвалась у 18,7% хворих II групи проти 6,3% хворих I групи ($p < 0,05$).

Оцінюючи клінічний перебіг захворювання у хворих різних підгруп в залежності від генотипу ВГС встановлено, що в усіх підгрупах домінували прояви диспептичного та астеновегетативного синдрому, частота яких була вищою серед хворих на ХГС з ІР, інфікованих, як 1, так і 2/3 генотипом ВГС, однак статистично істотною була різниця у частоті виявлення лише диспептичного синдрому між хворими I-B і II-B підгрупи (87,7% проти 43,3%, $p < 0,05$) та між хворими II-A і II-B підгрупи (73,9% проти 43,3%, $p < 0,05$). Хворі I-A і I-B підгрупи характеризувались не лише вищою частотою виявлення клінічних проявів захворювання, але й більшою їх вираженістю. Вираженість диспептичного синдрому була істотно відмінною між хворими I-B і II-B підгрупи ($p < 0,05$) та між хворими I-A і II-A підгруп ($p < 0,05$), а вираженість астеновегетативного синдрому істотно відмінною між підгрупою I-A і підгрупою I-B ($p < 0,05$) та між I-B підгрупою і II-B підгрупою ($p < 0,001$). Частота клінічних проявів була дещо вищою в I-B підгрупі ніж в I-A підгрупі, але різниця виявилась не значною, крім аутоімунного тиреоїдиту, який вірогідно частіше виявлявся у хворих I-B підгрупи (30,0% проти 58,3%, $p < 0,05$). За частотою більшості клінічних проявів хворі I-A підгрупи статистично значимо не

відрізнялась від хворих II-A підгрупи, крім частоти виявлення болю та важкості в животі і артеріальної гіпертензії, які частіше зустрічались у хворих I-A підгрупи; (80,0% проти 39,1%, $p < 0,01$) та (30,0% проти 4,3%, $p = 0,05$) відповідно. Частота більшості клінічних проявів у хворих I-B підгрупи була достовірно вищою в порівнянні із хворими II-B підгрупи ($p < 0,05$). У хворих II-B підгрупи частота клінічних проявів статистично істотно не відрізнялась від хворих II-A підгрупи, крім частоти виявлення диспептичного синдрому, який із значно меншою частотою діагностувався у II-B підгрупі (43,3% проти 73,9%, $p < 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика клінічних проявів захворювання хворих ХГС з IP та без в залежності від генотипу вірусу

Ознака	I-A підгрупа (n =40)	I-B підгрупа (n =24)	II-A підгрупа (n =23)	II-B підгрупа (n =30)
Відсутність скарг	2 (5,0%)	2 (8,3%)	4 (17,4%)	6 (20,0%)
Диспептичний синдром	33 (82,5%)	21(87,5%)##	17(73,9%)**	13(43,3%)**##
Біль, важкість в животі	32 (80,0%)#	20 (83,3%)##	9 (39,1%)#	4 (13,3%)##
Астеновегетативний синдром	38 (95,0%)	21 (87,5%)	20 (87,0%)	21 (70,0%)
Епізоди жовтяниці	7 (17,5%)	5 (20,8%)##	2 (8,7%)	0 (0%)##
Субіктеричність склер	7 (17,5%)	5 (20,8%)	2 (8,7%)	1 (3,3%)
Автоімунний тиреоїдит	12 (30,0%)*	14(58,3%)*##	5 (21,7%)	4 (13,3%)##
Періодично шкірний висип	5 (12,5%)	3 (12,5%)	2 (8,7%)	2 (6,7%)
Артралгії	17 (42,5%)	12 (50,0%)##	4 (17,4%)	2 (6,7%)##

Примітки: * – порівняно показники I-A і I-B підгрупи ($p < 0,05$); # – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ($p < 0,05$); ## – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ($p < 0,05$); ** – порівняно показники II-A і II-B підгрупи ($p < 0,05$). Обчислено за допомогою хі-квадрата Пірсона з поправкою Йетса та точного критерію Фішера.

Проте, не зважаючи на відсутність різниці у частоті виявлення і вираженості більшості клінічних проявів між хворими I-A і I-B підгрупи, в середині, як I-A, так і I-B підгрупи, як частота виявлення більшості клінічних проявів, так і вираженість диспептичного і астеновегетативного синдромів різнились в залежності від особливостей IP. Таким чином, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з IP без MC більшість клінічних проявів, крім частоти виявлення диспептичного і астеновегетативного синдрому, визначались рідше ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з IP на фоні MC ($p < 0,05$). В той час як, у 18 (75,0%) хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC більшість клінічних проявів хоч і визначались частіше, порівняно із 6 (25,0%) хворими цієї ж підгрупи з IP без MC, але через малу їх кількість різниця була статистично не значимою, крім частоти виявлення диспептичного, астеновегетативного синдрому, болю та важкості в животі та автоімунного

тиреїдиту, які значно частіше виявлялись серед хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC ($p < 0,05$). Диспептичний і астеновегетативний синдром були менш виражені у хворих з IP без MC порівняно із хворими з IP на фоні MC, як в I-A ($p < 0,05$), так і в I-B підгрупі, але із-за недостатньої кількості хворих в I-B підгрупі з IP без MC, відмінності у вираженості цих клінічних проявів виявились не значимими.

Таким чином, вірус-індукована IP, яка частіше виявляється у хворих з I генотипом ХГС практично не впливає на клінічний перебіг захворювання, в той час як IP, що розвивається на фоні MC, і частіше діагностується у хворих з 2/3 генотипом ХГС обтяжує клінічний перебіг ХГС, призводить до більш вираженої симптоматичної картини не залежно від генотипу ВГС.

Оцінка лабораторних показників у хворих ХГС на фоні IP. У хворих з ХГС на фоні IP захворювання характеризувалось вищими показниками синдрому цитолізу порівняно з хворими з ХГС без IP, так середній рівень активності АлАТ та АсАТ у хворих I групи був вірогідно вищим, ніж у хворих II групи: 116 (65,83-167,1) Од/л та 80 (48,43-101,675) Од/л проти 83 (39,7-105) Од/л та 50,3 (35,9-70) Од/л відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи частіше виявляли підвищення середнього рівня ЛФ (39,0% проти 11,0%, $p < 0,05$) та ГГТП (60,9% проти 28,3%, $p < 0,05$) та вищі рівні середніх значень як ЛФ, так і ГГТП в порівнянні із хворими II групи: 96 (76,75 -137,25) Од/л та 63 (42-86,25) Од/л проти 84 (69-102) Од/л та 44 (26-61) Од/л ($p < 0,05$). За біохімічною картиною захворювання при розподілі на підгрупи, хворі I-A підгрупи відрізнялись від хворих II-A підгрупи лише за середніми рівнями активності АлАТ: 112 (52-171) Од/л проти 79 (42-93,5) Од/л ($p < 0,05$) та частотою виявлення підвищених рівнів ЛФ в сироватці крові (13,0% проти 37,5%, $p < 0,05$). В той час, як у хворих I-B підгрупи середній рівень активності АлАТ, АсАТ та ЛФ був істотно вищим порівняно із хворими II-B підгрупи і становив 116,15 (90,5-153,75) Од/л, 71,4 (48,43-97,98) Од/л та 116,5 (94-139) Од/л проти 88 (39,85-110,93) Од/л, 46,25 (36,2-70) Од/л та 78 (65,5-102) Од/л відповідно ($p < 0,05$). Також, у хворих I-B підгрупи достовірно частіше ніж у хворих II-B підгрупи виявляли підвищені рівні АсАТ (87,5% проти 60,0%, $p < 0,05$), ЛФ (41,0% проти 10,0%, $p < 0,05$) та ГГТП (62,5% проти 23,3%, $p < 0,01$).

Однак, не зважаючи на відсутність різниці за середніми значеннями основних біохімічних показників крові між хворими I-A і I-B підгрупи, в середині кожної підгрупи показники значно різнилися і залежали від походження IP. Так, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з IP без MC, середні значення активності АлАТ і АсАТ, та ЛФ і ГГТП були значно меншими порівняно із 14 (35,0%) хворими цієї ж підгрупи, де IP визначалась на фоні MC і становили 69 (49-125) Од/л і 45,65 (39-79,75) Од/л та 76,5 (65,25-86) Од/л і 56 (35,25-70,25) Од/л проти 184,4 (167-248,1) Од/л і 94 (57,5-159,5) Од/л та 140 (119,25-157,5) Од/л і 80 (60-97) Од/л відповідно ($p < 0,05$). В свою чергу, в I-B підгрупі, навпаки, у 18 (75,0%) хворих з IP на фоні MC, середні значення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП були вищими ніж у 6 (25,0%) хворих з IP без MC, але тільки середні значення ЛФ і ГГТП виявились істотно вищими і становили 131 (95,13-157) Од/л і 77 (47,88-86) Од/л проти 99 (88,5-102,75) Од/л і 42,5 (30,75-46) Од/л відповідно, що ймовірно пов'язано з малою кількістю таких хворих в I-B підгрупі.

Лабораторні зміни у хворих обох підгруп з ІР залежали від природи ІР, Так, в І-А підгрупі значно переважали хворі з вірус-індукованою ІР, яка у більшій мірі асоціюється 1 генотипом ВГС, що і визначає вираженість лабораторних змін у хворих цієї підгрупи, які практично не відрізнялись від хворих інфікованих 1 генотипом ВГС без ІР. В свою чергу, у І-В підгрупі суттєво переважали хворі з ІР, яка асоційована з МС, що й обумовило більш виражений цитолітичний синдром та зміни інших біохімічних показників порівняно із хворими ІІ-В підгрупи, внаслідок поєднаного ураження печінки: вплив ВГС в поєднанні із розвитком МС.

Оцінюючи порушення вуглеводного обміну у хворих з ХГС фоні ІР встановлено, що вміст глюкози, інсуліну в сироватці крові і відповідно НОМА-ІР, були достовірно вищими ніж у хворих з ХГС без ІР: 5,05 (4,36-5,64) ммоль/л, 15,75 (14,04-18) мкОд/мл і 3,41 (2,94-4,12) проти 4,4 (4,2-4,9) ммоль/л, 7,8 (6,5-9,76) мкОд/мл і 1,53 (1,26-2,06) відповідно ($p < 0,05$). При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу ВГС було встановлено, що середній вміст глюкози у пацієнтів І-А підгрупи був істотно нижчий ніж в І-В підгрупі і становив 4,6 (4,2-5,1) ммоль/л проти 5,36 (5,08-5,81) ммоль/л відповідно ($p < 0,05$) та вищий ніж в ІІ-А підгрупі, де середній вміст глюкози становив 4,34 (4,2-4,82) ммоль/л, але різниця виявилась не значимою, хоча і наближалась до вірогідної ($p = 0,052$). В той час, в І-В підгрупі середній вміст глюкози був істотно вищий ніж в ІІ-В підгрупі: 5,36 (5,08-5,81) ммоль/л проти 4,5 (4,2-4,98) ммоль/л ($p < 0,05$). Наявність вірогідної різниці за середнім вмістом глюкози між І-А і І-В підгрупою та відсутність такої між І-А і ІІ-А підгрупою можна пояснити значним переважанням в І-А підгрупі хворих з ІР без МС, яка у більшості випадків перебігає із нормальним рівнем глюкози на фоні підвищеного рівня інсуліну у крові. Середній рівень інсуліну і НОМА-ІР в І-А і І-В підгрупі був істотно вищим порівняно із ІІ-А і ІІ-В підгрупою і становили 15,75 (14,4-17,55) мкОд/мл і 3,24 (2,74-3,95) проти 15,7 (13,67-18,85) мкОд/мл і 3,66 (3,34-4,23) відповідно ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Показники вмісту глюкози і інсуліну сироватки крові та НОМА-ІР у хворих на ХГС залежно від генотипу вірусу

Показник	І-А підгрупа (n=40) Me, (НК-ВК)	І-В підгрупа (n=24) Me, (НК-ВК)	ІІ-А підгрупа (n=23) Me, (НК-ВК)	ІІ-В підгрупа (n=30) Me, (НК-ВК)
Глюкоза, ммоль/л	4,6 (4,2-5,1)*	5,36 (5,08-5,81)*##	4,34 (4,2-4,82)	4,5 (4,2-4,98)##
Інсулін, мкОд/мл	15,75 (14,4-17,55)#	15,7 (13,67-18,85)##	8,8 (7,33-11,6)#	7,3 (6,41-8,95)##
НОМА-ІР	3,24 (2,74-3,95)#	3,66 (3,34-4,23)##	1,88 (1,39-2,26)#	1,47 (1,23-1,85)##

Примітки: * – порівняно показники І-А і І-В підгрупи ($p < 0,05$); # – порівняно показники І-А і ІІ-А підгрупи ($p < 0,05$); ## – порівняно показники І-В і ІІ-В підгрупи ($p < 0,05$); ** – порівняно показники ІІ-А і ІІ-В підгрупи. Обчислено використовуючи коефіцієнт вірогідності (критерій Стьюдента).

Хворі I-A та I-B підгрупи не відрізнялись між собою за середніми значеннями показників вуглеводного обміну, крім середнього вмісту глюкози, однак, при розподілі хворих обох підгруп в залежності від особливостей IP, середній вміст глюкози й значення НОМА-IR значно відрізнялись. У 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з IP без MC, середні значення глюкози та значення НОМА-IR були істотно менші, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи, але з IP на фоні MC: 4,33 (4,15-5,04) ммоль/л та 2,99 (2,7-3,28) проти 5,8 (4,68-6,38) ммоль/л та 4,06 (3,31-4,64) відповідно ($p < 0,001$). Проте, у I-B підгрупі, де більшість, 18 (75,0%) хворих мали IP на фоні MC, середній вміст глюкози та значення НОМА-IR були значно вищими, ніж у 6 (25,0%) хворих цієї ж підгрупи з IP без MC: 5,48 (5,2-5,94) ммоль/л та 3,85 (3,62-4,36) проти 4,5 (4,18-5,2) ммоль/л та 2,96 (2,89-3,31) відповідно ($p < 0,05$).

Істотної різниці за середнім рівнем інсуліну між хворими з IP без MC та хворими з IP на фоні MC в середині як I-A, так і I-B підгрупи не виявлено, хоч середній рівень і був вищим серед хворих з IP на фоні MC в обох підгрупах, що становило 15,1 (14,42-16,86) проти 16,55 (14,56-18) мкОд/мл та 15,05 (14,13-17,45) проти 16,25 (13,62-19,04) мкОд/мл відповідно, що швидше за все пов'язано зі здатністю ВГС напряму втручатись в інсуліновий сигнальний каскад і тим самим, викликати розвиток IP за відсутності метаболічних розладів, особливо це стосується 1 генотипу ВГС. В той час, у хворих з IP на фоні MC, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС відмічається підвищення рівня як глюкози, так і інсуліну, що демонструє переважний вплив MC у розвитку IP у даної категорії пацієнтів, а ніж безпосередній вплив вірусу, який в свою чергу, сприяє розвитку більш вираженої IP ніж у хворих з вірус-індукованою IP, що відображається у істотно більш високих значеннях НОМА-IR.

Порівняльна характеристика даних УЗД хворих на ХГС на фоні та без IP. Для хворих на ХГС з IP характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Серед хворих I групи гепато- та спленомегалія визначалась частіше (90,8% та 50,0% проти 66,0% та 28,3% відповідно, $p < 0,05$) і була більш виражена, де середні значення передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки та площі селезінки становили: 16,4 (15,23-17,5) і 8,7 (7,5-8,4) см та 83 (70-94) см² проти 14,85 (14,48-16,43) і 7,8 (7,5-8,4) см та 71 (61-78) см² відповідно ($p < 0,05$). Серед хворих I групи більш вираженими були ознаки портальної гіпертензії, ніж серед хворих II групи (середні розміри ворітної і селезінкової вени становили 1,45 (1,36-1,57) см і 0,85 (0,78-0,93) см порівняно із 1,38 (1,3-1,47) см і 0,78 (0,7-0,84) см відповідно ($p < 0,05$), середня лінійна швидкість портального кровотоку також була істотно нижчою серед хворих I групи порівняно з хворими II групи: 12,2 (11,2-12,6) см/с та 12,7 (12,2-13,7) см/с). Серед хворих I групи частішими були зміни зі сторони підшлункової залози порівняно з II групою (40,6% проти 15,0%, $p = 0,004$)

При розподілі пацієнтів I і II групи на підгрупи в залежності від генотипу ВГС встановлено, що різниця у частоті виявлення та вираженості ехопатології зі сторони ОЧП між хворими I-A і II-A підгрупи була статистично не істотною, крім передньо-заднього розмірів правої і лівої долі печінки, які були значно більшими в

I-A підгрупи порівняно з II-A підгрупою: 16,3 (14,93-17,3) і 8,65 (7,7-9,2) см проти 14 (14,5-16,8) і 7,6 (7,4-8,7) см відповідно ($p<0,05$), що імовірно обумовлено більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР. В свою чергу, у хворих I-V підгрупи як вираженість, так і частота виявлення більшості ехопатології зі сторони ОЧП, крім частоти виявлення розширення ворітної і селезінкової вени та хронічного холециститу, була достовірно вищою, ніж у хворих II-V підгрупи, що скоріш за все пов'язано з переважанням в I-V підгрупі хворих з ІР без МС, яка, як показало дослідження, значно обтяжує перебіг ХГС ($p<0,05$). Так, гепато- та пленомегалія визначалась у 95,8% та 58% хворих I-V підгрупи проти 63,3% та 26,7% хворих II-V підгрупи відповідно ($p<0,05$), дифузні зміни підшлункової залози – у 54,2% хворих I-V підгрупи проти 10,0% хворих II-V підгрупи ($p<0,01$). Холестероз жовчного міхура – у 16,7% хворих I-V підгрупи та у жодного хворого II-V підгрупи ($p<0,05$). Між хворими I-A і I-V підгрупи та II-A і II-V підгрупи різниці як за частотою виявлення, так і за вираженістю більшості ехопатології з боку ОЧП не виявлено (рис. 2).

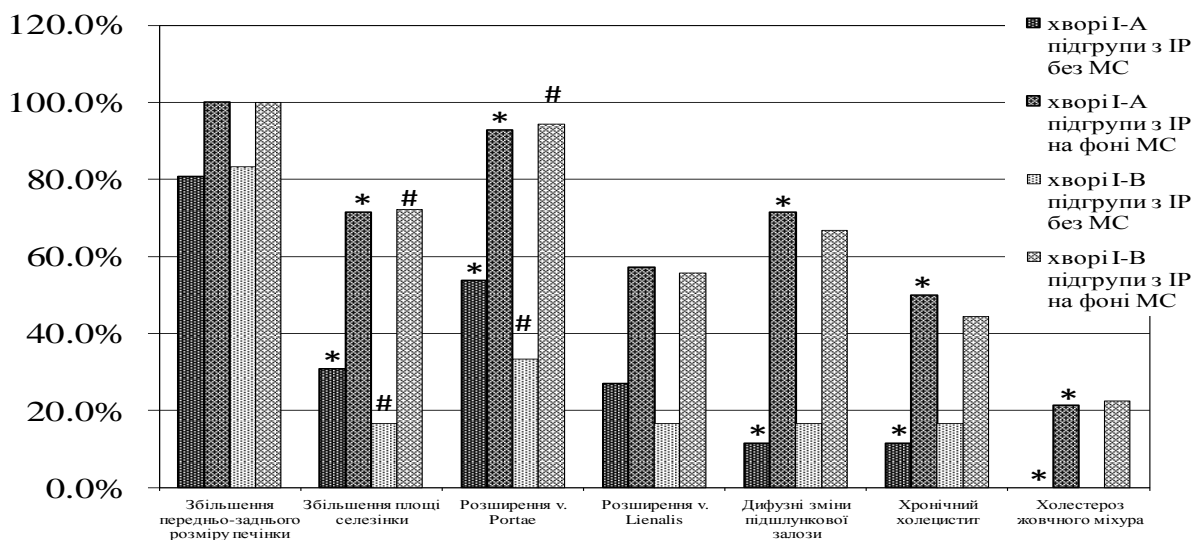


Рис. 2. Частота виявлення ехопатології при 2D-візуалізації у хворих I-A та I-V підгрупи в залежності від наявності або відсутності МС (*– $p<0,001-0,05$ між хворими I-A підгрупи з ІР без МС і I-A підгрупи з ІР на фоні МС; # – $p<0,05$ між хворими I-V підгрупи з ІР без МС і I-V підгрупи з ІР на фоні МС).

Як неодноразово зазначалось, не дивлячись на відсутність різниці між I-A і I-V підгрупою, в середині кожної цієї підгрупи як частота, так і вираженість ехопатології з боку ОЧП відрізнялась і залежала від особливостей ІР. У 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з ІР без МС, частота та вираженість більшості ехопатології з боку ОЧП була істотно меншою, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР на фоні МС ($p<0,05$), крім гепатомегалії і розширення селезінкової вени, які хоч і визначались рідше у хворих з ІР без МС, але різниця була не значною. У 18 (75,0%) хворих I-V підгрупи з ІР на фоні МС, більшість ехопатології з боку ОЧП, навпаки, була істотно більш вираженою, ніж у 6 (25,0%) хворих з ІР без МС, які

також входять в I-B підгрупу ($p < 0,05$), крім розширення ворітної вени, де різниця у вираженості була не істотна. За частотою виявлення УЗД патології значимої різниці між 18 (75,0%) хворими з IP без MC і 6 (25,0%) хворими з IP на фоні MC I-B підгрупи не було, крім спленомегалії та розширення ворітної вени, які значно рідше зустрічались у хворих з IP без ознак MC, що швидше за все обумовлено малою кількістю зазначених хворих в I-B підгрупі.

При оцінці стадії фіброзу печінки при комплексному УЗД в 2D та 3D+PD режимах встановлено, що F3-4 достовірно частіше виявлявся у хворих I групи, ніж у хворих II групи (48,4% проти 9,4%, $p < 0,05$), а частка хворих з F1-2 – у хворих II групи (90,6% проти 51,6%, $p < 0,01$). При розподілі хворих на підгрупи, виявилось, що серед хворих I-A і I-B підгрупи переважали хворі з F3-4 порівняно із хворими II-A і II-B підгрупи: 45,0% і 54,2% проти 13,0% і 2,7% хворих відповідно ($p < 0,01$), а серед хворих II-A і II-B підгрупи переважали хворі з F1-2 порівняно із хворими I-A і I-B підгрупи: 87,0% і 93,3% проти 55,0% і 45,8% відповідно ($p < 0,01$). Різниця за частотою виявлення, як F1-2, так і F3-4 між I-A і I-B підгрупою та II-A і II-B підгрупою не виявлено (табл. 3).

Таблиця 3

**Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС
в залежності від наявності IP та генотипу вірусу ГС**

Стадія фіброзу печінки (F)	I-A підгрупа (n=40)	I-B підгрупа (n=24)	II-A підгрупа (n=23)	II-B підгрупа (n=30)
Початкові стадії фіброзу печінки (F1-F2)	22 (55,0%)*	11 (45,8%)#	20 (87,0%)*	28 (93,3%)#
Виражені стадії фіброзу печінки (F3-F4)	18 (45,0%)*	13 (54,2%)#	3 (13,0%)*	2 (2,7%)#

Примітки: * – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ($p < 0,05$); # – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ($p < 0,05$); ** – порівняно показники I-A і I-B підгрупи; ## – порівняно показники II-A і II-B підгрупи. Обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

Незважаючи на відсутність різниці за вираженістю фіброзу печінки між I-A і I-B підгрупою, в середині цих підгруп вираженість фіброзу печінки значно різнилася і залежала від походження IP або наявності MC. Так, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з IP без MC значно переважали F1-2, що визначались у 69,2% хворих, а F3-4 – у 30,8% хворих порівняно із 14 (35,0%), які також входять в I-A підгрупу, але з IP на фоні MC, де значно переважали F3-4, які діагностувались 71,4% хворих, а на F1-2 припало 28,6% хворих ($p < 0,05$). В свою чергу, у 18 (75%) хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC, значно переважав F3-4, який визначався у 72,2% хворих, а F1-2 – у 5 (27,8%) хворих порівняно із 6 (25,0%) хворими, які також входять в I-B підгрупу, але з IP без MC, де у всіх діагностували, лише, F1-2 ($p < 0,01$) (рис. 3).

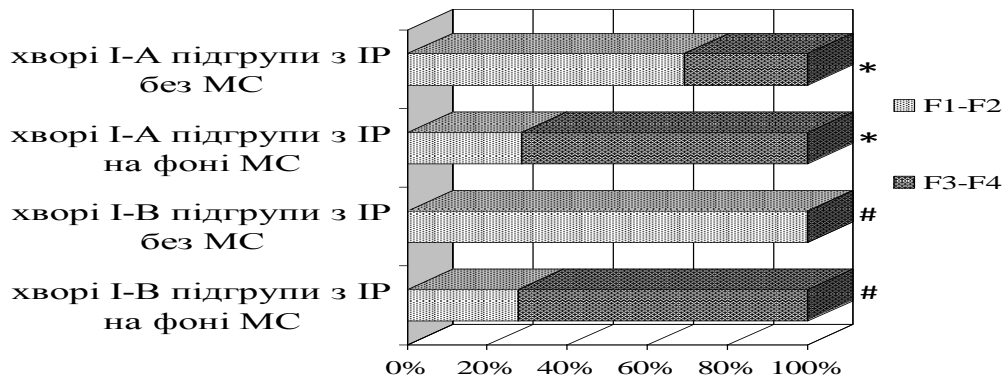


Рис. 3. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС з IP в залежності від наявності або відсутності MS (* – $p < 0,05$ між хворими I-A підгрупи з IP без MS і I-A підгрупи з IP на фоні MS; # – $p < 0,05$ між хворими I-B підгрупи з IP без MS і I-B підгрупи з IP на фоні MS).

Наявність різниці за вираженістю фіброзу печінки між I-A і II-A підгрупою при відсутності різниці за більшістю клініко-лабораторних та ультрасонографічних ознак, імовірно пов'язано з наявністю в I-A підгрупі хворих з IP на фоні MS, кількість яких, хоч і становила 35,0%, однак, практично всі вони мали F3-4, що і вплинуло на загальні показники.

Таким чином, IP, що розвивається на фоні MS і є характерною, у більшості випадків, для хворих з 2/3 генотипом ХГС, значною мірою сприяє прогресуванню фіброзу печінки, в той час, наявність IP без MS, яка частіше асоціюється з 1 генотипом ВГС, практично не впливає на прогресування фіброзу, не залежно від генотипу ХГС.

Характеристика IP при ХГС. При визначенні залежності частоти виявлення IP від стадії фіброзу печінки встановлено, що у хворих на ХГС з F3-4, IP визначалась істотно частіше порівняно із хворими з F1-2, інфікованими як 1, так і 2/3 генотипом ВГС (85,7% і 86,7% проти 52,4% і 28,2% $p < 0,05$). Однак, у хворих з F1-2, IP значно частіше зустрічалась серед хворих з 1 генотипом ВГС порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС (52,4% проти 28,2%, $p < 0,05$), що в черговий раз вказує на існування асоціації IP з 1 генотипом ВГС через вірус-залежні механізми, що проявляється вже на початкових стадіях фіброзу печінки.

Оцінюючи залежність значення НОМА-IR від стадії фіброзу печінки було встановлено, що у хворих з F3-4, середні значення НОМА-IR були вищі порівняно із хворими з F1-2, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС: 3,93 (3,29-4,48) і 4,11 (3,71-4,45) проти 2,46 (1,61-2,78) і 1,77 (1,38-2,88) відповідно, $p < 0,05$).

Виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення IP від тривалості захворювання, із збільшенням тривалості захворювання істотно збільшувалась частота виявлення IP незалежно від генотипу ВГС ($r = 0,91$, $p < 0,01$), що швидше за все пов'язано з тим, що у хворих ХГС із збільшенням тривалості захворювання, збільшується вираженість фібротичних змін в печінці, що в свою чергу сприяє появі гіперглікемії і розвитку IP.

Частота виявлення ІР залежала від вірусного навантаження лише у хворих з 1 генотипом ВГС, тобто, у хворих з 1 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням (≥ 600000 МО/мл), ІР зустрічалась в 1,6 раз частіше, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл) (80% проти 48,8%, $p < 0,05$), що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даної категорії пацієнтів. У хворих з 2/3 генотипом ВГС залежності частоти виявлення ІР від вірусного навантаження не було знайдено.

Оцінюючи залежність значення НОМА-ІР від вірусного навантаження, встановлено, що у хворих з 1 генотипом ВГС та високим вірусним навантаженням (≥ 600000 МО/мл) середні значення НОМА-ІР були значно вищими ніж у хворих з 2/3 генотипом ВГС, які також мають високе вірусне навантаження (≥ 600000 МО/мл): 3,07 (2,98-4,43) проти 2,5 (1,08-3,45) ($p = 0,01$) і вищими, але не істотно, ніж у хворих, які також мають 1 генотип ВГС, але з низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл). Таким чином, підтверджується гіпотеза про те, що у хворих з 1 генотипом ВГС високе вірусне навантаження може спричиняти як появу, так і розвиток більш вираженої ІР, що проявляється більш високими значеннями НОМА-ІР. Однак, відсутність істотної різниці за значенням НОМА-ІР між хворими з 1 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням (≥ 600000 МО/мл) та хворими, які також мають 1 генотип ВГС, але з низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл) наводить на думку про те, що 1 генотип ВГС здатний підвищувати значення НОМА-ІР, навіть при низькому вірусному навантаженні. Істотної різниці за значенням НОМА-ІР між хворими з 2/3 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням (≥ 600000 МО/мл) і хворими, які також інфіковані 2/3 генотипом ВГС, але з низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл) та між хворими з 1 генотипом ВГС і низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл) і хворими з 2/3 генотипом ВГС, які також мають низьке вірусне навантаження (≤ 600000 МО/мл) не встановлено.

Ефективність застосування методів корекції ІР у хворих з ХГС та їх вплив на ефективність стандартної ПВТ. Оцінюючи ефективність застосування медикаментозного (метформіну по 20 мг/кг/добу) та немедикаментозного (модифікація способу життя) методів корекції ІР, протягом 3-х місяців у хворих на ХГС встановлено, що призначення метформіну по 20 мг/кг/добу протягом 3-х місяців виявилось найбільш ефективним способом корекції ІР у хворих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з ІР, що діагностується на фоні МС, з істотним зменшенням значення НОМА-ІР порівняно із початком лікування: 3,08 (3,1-3,61) та 3,2 (3,13-3,36) проти 4,13 (3,42-4,64) та 3,8 (3,58-4,23) відповідно ($p < 0,05$) і майже не ефективним у хворих обох генотипів ХГС з вірус-індукованою ІР, що вкотре вказує на участь ВГС в розвитку ІР у даної категорії пацієнтів. Модифікація способу життя виявилась не ефективним методом корекції ІР у хворих обох генотипів ВГС як на фоні МС, так і без нього, що імовірно пов'язано з низьким відсотком хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які дотримувались рекомендацій та відсутністю вагомого впливу на хворих з ІР, яка розвинулась внаслідок вірусного впливу.

Оцінюючи ефективність ПВТ на фоні призначення методів корекції ІР, статистично значимої різниці за частотою досягнення вірусологічної і біохімічної відповіді між хворими з ХГС без ІР, яким призначали ПВТ та хворими, яким призначали ПВТ і корекцію ІР як з 1, так і 3 генотипом ВГС не виявлено, що імовірно обумовлено малою кількістю спостережень (табл. 4).

Таблиця 4

Ефективність ПВТ на фоні методів корекції ІР за частотою досягнення СВВ і СБВ в залежності від генотипу ВГС

Ознака	Хворі на ХГС з ІР, яким призначено ПВТ + метформін по 20 мг/кг/добу		Хворі на ХГС з ІР, яким призначено ПВТ + модифікація способу життя		Хворі на ХГС без ІР, яким призначено ПВТ	
	1 генотип (n=12)	3 генотип (n=7)	1 генотип (n=11)	3 генотип (n=7)	1 генотип (n=8)	3 генотип (n=12)
СВВ	8 (66,7%)	6 (85,7%)	5 (45,5%)	5 (71,4%)	6 (75,0%)	12 (100%)
СБВ	9 (75,0%)	6 (85,7%)	6 (54,5%)	5 (71,4%)	6 (75,0%)	12 (100%)

Проте, ефективність ПВТ була найгіршою серед хворих з ХГС на фоні ІР як з 1, так і 3 генотипом ХГС, які приймали ПВТ + модифікацію способу, де СВВ і стійкої біохімічної (СБВ) досягли 45,5% і 54,5% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так СБВ, досягли 71,4% хворих з 3 генотипом ВГС порівняно як із хворими обох генотипів ВГС, яким призначали ПВТ + метформін, де СВВ і СБВ досягли 66,7% і 75,0% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так і СБВ, досягли 85,7% хворих з 3 генотипом ВГС, так і з хворими обох генотипів ВГС, які приймали ПВТ, але без ІР, де СВВ і СБВ досягли з однаковою частотою 75,0% хворих з 1 генотипом і 100% хворих з 3 генотипом ВГС відповідно. Отримані результати вкотре засвідчують неефективність модифікації способу життя в якості корекції ІР, що і вплинуло на результати ПВТ у цієї категорії хворих. В той час, частота досягнення як СВВ, так і СБВ серед хворих, яким призначався метформін в якості корекції ІР, мало відрізнялась від результатів ПВТ серед хворих різних генотипів ВГС без ІР, де СВВ і СБВ досягли 66,7% і 75,0% відповідно хворих з 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так СБВ, досягло 85,7% хворих з 3 генотипом ВГС порівняно із 75,0% хворих з 1 генотипом і 100% хворих з 3 генотипом ВГС, де як СВВ, так і СБВ досягли однакова кількість хворих. Одержані результати дають підставу припустити, що призначення метформіну є ефективним в якості корекції ІР у хворих ХГС з ІР і значною мірою покращує ефективність ПВТ, збільшуючи частоту досягнення СВВ.

Однак, виявилось, що призначення метформіну покращувало ефективність ПВТ, збільшуючи частоту досягнення як СВВ, так і СБВ, хоч і не істотно, що також, пов'язано з недостатньою кількістю пацієнтів, у хворих як з 1, так і 3 генотипом ВГС з ІР на фоні МС, де СВВ і СБВ досягли однакова кількість 75,0% хворих з 1 генотипом ХГС і 100% і 75,0% хворих відповідно з 3 генотипом ХГС, та

не впливало на результати ПВТ у хворих обох генотипів ВГС з ІР без МС, де СВВ і СБВ досягли 62,5% і 75% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та 66,7% і 100% хворих відповідно з 3 генотипом ВГС, що швидше за все, обумовлено відсутністю дії метформіну на реплікативну активність ВГС з якою пов'язують виникнення і розвиток вірус-індукованої ІР. В той час, призначення модифікації способу життя не впливало на частоту досягнення як СВВ, так і СБВ у хворих обох генотипів ВГС з ІР, як на фоні МС, яка в свою чергу, погіршувала ефективність ПВТ, де СВВ і СБВ досягли однакової кількості – 20,0% хворих з 1 генотипом ВГС та однакової кількості – 50,0% хворих з 3 генотипом ВГС, так і без ІР, яка не впливала на результати ПВТ, де СВВ і СБВ досягли 66,7% і 83,3% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та усі, 100% хворих з 3 генотипом ВГС досягли як СВВ, так і СБВ.

Оцінивши значення НОМА-ІР у хворих на ХГС з ІР в залежності від результатів ПВТ було встановлено, що у хворих на ХГС з ІР, які досягли СВВ середні значення НОМА-ІР були вірогідно меншими, ніж у хворих на ХГС з ІР, які не досягли СВВ як з 1, так і 3 генотипом ХГС: 2,76 (2,66-2,85) та 2,93 (2,71-3,35) проти 3,31 (2,91-3,84) та 3,85 (3,42- 4,14) відповідно ($p < 0,05$). В свою чергу, оцінюючи значення НОМА-ІР в залежності від наявності МС у хворих на ХГС з ІР, які досягли СВВ, виявилось, що у хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР були істотно вищими, ніж у хворих на ХГС, які також досягли СВВ, але з ІР, яка діагностувалась без ознак МС як 1, так і 3 генотипом ВГС: 3,0 (2,88-3,1) і 3,35 (3,0-3,56) проти 2,69 (2,62-2,76) і 2,69 (2,65-2,74) ($p < 0,05$). Таким чином, істотне зниження, а в деяких випадках і нормалізація значення НОМА-ІР у хворих на ХГС з ІР, яка виявлялась без ознак МС після успішної ерадикації вірусу, може розцінюватись як ще один прямий доказ участі ВГС у формуванні і розвитку даного виду ІР.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу ХГС на фоні ІР різного генезу завдяки комплексному вивченню клініко-лабораторних та ультрасонографічних даних. Оцінена ефективність застосування неспецифічних методів корекції ІР у хворих з ХГС та з'ясований їх вплив на результати ПВТ. Отримані дані дали змогу удосконалити тактику діагностики та оптимізувати диференційовані підходи до терапії супроводу у хворих з ХГС на фоні ІР з різними факторами її виникнення.

1. Серед усіх обстежених хворих на ХГС, ІР виявлено у 54,7% хворих. Показано, що у хворих з 1 генотипом ВГС, ІР зустрічалась частіше, ніж у хворих з 2/3 генотипом ВГС (63,5% проти 44,4%), мала переважно (у 65,0% хворих) вірус-індуковану природу. В той час як, у хворих з 2/3 генотипом ВГС, ІР зустрічається рідше та у більшості випадків (у 75% хворих) розвивалась на фоні МС. При різних генотипах ВГС, частота ІР і значення НОМА-ІР залежали від стадії фіброзу печінки: хворі з F3-4 характеризувались частішим виявленням ІР і вищим значенням НОМА-ІР порівняно з хворими з F1-2 ($p < 0,05$), при чому, у хворих з

F1-2, IP визначалась значно частіше серед хворих з 1 генотипом ХГС порівняно із хворими з 2/3 генотипом ХГС (52,4% проти 28,2%, $p < 0,05$). У хворих з різними генотипами ВГС частота виявлення IP залежала від тривалості захворювання ($r = 0,91$, $p < 0,01$). У хворих з 1 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням (> 600000 МО/мл), IP зустрічалась значно частіше, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням (≤ 600000 МО/мл) (80% проти 48,8%, $p < 0,05$). У хворих з 2/3 генотипом ВГС залежності між частотою виявлення IP та рівнем вірусного навантаження не спостерігалось.

2. У хворих з 1 генотипом ВГС на тлі IP клініко-лабораторний перебіг ХГС суттєво не відрізнявся від перебігу захворювання у хворих без IP, однак частіше виявлявся біль і важкість у животі (80,0% проти 39,1%, $p < 0,01$) та артеріальна гіпертензія (30,0% проти 4,3%, $p < 0,05$), був вище ($p < 0,05$) середній рівень інсуліну, активність АлАТ, частіше виявлявся підвищений рівень ЛФ (13,0% проти 37,5%, $p < 0,05$). У хворих з 2/3 генотипом ВГС на фоні IP більшість клініко-лабораторних ознак визначались значно частіше і були більш виражені диспепсичний і астеновегетативний синдроми ($p < 0,05$), частіше визначались підвищені рівні активності АсАТ (87,5% проти 60,0%, $p < 0,05$), ЛФ (41,0% проти 10,0%, $p < 0,05$), ГГТП (62,5% проти 23,3%, $p < 0,001$) була вище ($p < 0,05$) активність АлАТ, АсАТ і ЛФ, а також, середній рівень глюкози і інсуліну порівняно із хворими ХГС без IP.

3. Частота та вираженість ехопатології з боку ОЧП у хворих з 1 генотипом ВГС статистично не відрізнялась від хворих, які також інфіковані 1 генотипом ВГС, але без IP, крім передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки, які були істотно більшими ($p < 0,05$). В свою чергу, у хворих з 2/3 генотипом ВГС, як вираженість, так і частота виявлення більшості ехопатології з боку ОЧП була достовірно вищою, ніж у хворих з 2/3 генотипом ВГС без IP ($p < 0,05$). Проте, у хворих як з 1, так і з 2/3 генотипом ВГС на фоні IP частіше діагностували F3-4 порівняно із хворими без IP (45,0% і 54,2% проти 13,0% і 2,7% відповідно, $p < 0,01$).

4. У хворих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з IP, клініко-лабораторний перебіг захворювання та частота і вираженість ехопатології зі сторони ОЧП залежали від генезу IP. У хворих з вірус-індукованою IP як частота виявлення, так і вираженість більшості клініко-лабораторних та ультрасонографічних проявів були істотно меншими порівняно із хворими з IP на фоні МС, незалежно від генотипу ВГС ($p < 0,01-0,05$), що і відобразилось на загальній картині дослідження, де показано, що IP на фоні МС обтяжує перебіг захворювання та сприяє прогресуванню фіброзу печінки, в той час як вірус-індукована IP істотно не впливає на перебіг ХГС.

5. Оцінка ефективності застосування методів корекції IP, як медикаментозного (метформін по 20 мг/кг/добу), так і немедикаментозного (модифікація способу життя) протягом 3-х місяців перед початком ПВТ, показала, що лише метформін ефективно впливав на IP суттєво знижуючи значення НОМА-IR у хворих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС (3,18 (2,77-3,71) і 3,62 (3,31-4,03 проти 2,81 (2,57-3,15) і 3,19 (2,86-3,29) відповідно, $p < 0,01$). Призначення модифікації способу життя хоч і знижувало значення НОМА-IR у хворих з різними генотипами ВГС, але не істотно. Однак, метформін впливав лише на IP метаболічного генезу і не впливав на вірус-індуковану IP, що супроводжувалось суттєвим зниженням

середнього значення НОМА-IR у хворих різних генотипів ВГС з IP на фоні МС порівняно із початком лікування: 3,08 (3,1-3,61) та 3,2 (3,13-3,36) проти 4,13 (3,42-4,64) та 3,8 (3,58-4,23) відповідно ($p < 0,05$).

6. Застосування метформіну для корекції IP і терапії супроводу ПВТ покращувало її ефективність, хоч і не істотно (що пов'язано з малою кількістю хворих), збільшуючи частоту досягнення СВВ і СБВ у хворих з IP на фоні МС, де СВВ і СБВ досягли однакова кількість, по 75,0%, хворих з 1 генотипом ВГС і 100% і 75,0% хворих відповідно з 3 генотипом ВГС, та не впливало на результати ПВТ у хворих обох генотипів ВГС з вірус-індукованою IP, де СВВ і СБВ досягли 62,5% і 75% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та 66,7% і 100% хворих відповідно з 3 генотипом ВГС. В той час, призначення модифікації способу життя не впливало на результати ПВТ у хворих з 1 і 3 генотипом ВГС на тлі IP різного генезу.

7. У хворих на ХГС IP метаболічного генезу погіршувала ефективність ПВТ: СВВ і СБВ досягли лише по 20,0% хворих з 1 генотипом ВГС та по 50,0% хворих з 3 генотипом ВГС, порівняно з вірус-індукованою IP, яка не впливала на результати ПВТ, де СВВ і СБВ досягли 66,7% і 83,3% хворих відповідно з 1 генотипом ВГС та усі 100% хворих з 3 генотипом ВГС досягли, як СВВ, так і СБВ. За наявності вірус-індукованої IP, успішна ПВТ з досягненням СВВ приводить до значного зменшення її вираженості або, навіть, повної регресії без додаткової корекції. При IP, пов'язаній з МС, для підвищення вірогідності досягнення СВВ, доцільна її корекція за допомогою інсуліносенситайзерів (метформін), а успішна ПВТ не призводить до зменшення значення НОМА-IR.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою оптимізації тактики ведення хворих на ХГС, усім пацієнтам рекомендовано визначати наявність IP із з'ясуванням її походження шляхом проведення комплексного клінічного та лабораторно-інструментального обстеження, оскільки генез IP визначає подальший прогноз перебігу захворювання та впливає на ефективність специфічної ПВТ.

2. Хворим з ХГС, незалежно від генотипу ВГС, з IP, що розвивається на фоні МС, доцільно призначати метформін по 20 мг/кг/добу, який сприяє значному зменшенню значення НОМА-IR і покращує результати ПВТ у зазначених пацієнтів, застосовуючи його, щонайменше, за 3 місяці до початку терапії та протягом усього періоду призначення ПВТ (отримано патенти на корисну модель «Спосіб лікування хворих ХГС на фоні інсулінорезистентності» № u201312182 від 25.02.2014 та «Спосіб лікування хворих хронічним гепатитом С на фоні стеатозу печінки» № u201304883 від 27.08.2013).

3. Хворим на ХГС з вірус-індукованою IP, незалежно від генотипу ВГС, доцільно призначати специфічну ПВТ без попередньої та супутньої корекції IP, оскільки успішна ПВТ з досягненням СВВ призводить до зменшення значення НОМА-IR або до повної регресії IP у даній категорії хворих.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Кулеш О. В. Перебіг хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності в залежності від наявності або відсутності метаболічних розладів / О. В. Кулеш // Гепатологія. – 2013. – № 4 (22). – С. 43–48.
2. Кулеш О. В. Медикаментозна корекція інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С з 3 генотипом / О. В. Кулеш // Кримський терапевтичний журнал. – 1014. – № 1 (22). – С. 117–123.
3. Кулеш О. В. Клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності / О. В. Кулеш // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 2 (81). – С. 38–43.
4. Кондратюк Л. О. Вплив кріоглобулінемічного синдрому та інсулінорезистентності на прогресування цирозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Кондратюк, О. В. Безродна., О. В. Кулеш // Лікарська справа. – 2014. – № 1–2 (1126). – С. 91–97. *(Здобувачем отримав вибраний напрямок дослідження, провів аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).*
5. Голубовська О. А. Перебіг хронічного гепатиту С на фоні метаболічних факторів ризику, як складових метаболічного синдрому та сучасні підходи до його корекції / О. А. Голубовська, О. В. Кулеш // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 5 (79). – С. 93–97. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).*
6. Кулеш О. В. Ультрасонографічні особливості перебігу хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності / О. В. Кулеш // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2015. – Спеціальний випуск № 1 (85). – С. 37–40.
7. Golubovska O. A. Experience of Using Metformin in Patients Infected with HCV Genotype 3 with Concomitant Metabolic Disorders / [Golubovska O.A., Gerasun Kuliesh O.V., B.A., Shkurba A.V., Bezrodna O.V.] // Endocrinol. Metab. Synd. – 2015. – Vol. (1). – P. 163 [електронний ресурс]. Режим доступу: <http://omicsonline.org/open-access/experience-of-using-metformin-in-patients-infected-with-hcv-2161-1017.1000163.pdf/> *(Дисертантом особисто проведено аналіз літератури за темою публікації, узагальнення та статистична обробка матеріалу).*
8. Кулеш О. В. Частота виявлення інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С / О. В. Кулеш // Український науково – медичний молодіжний журнал. – 2012. – Спеціальний випуск № 1. – С. 81.
9. Кулеш О. В. Вплив інсулінорезистентності на ефективність лікування хронічного гепатиту С в залежності від генотипу / О. В. Кулеш // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – Спеціальний випуск № 3. – С. 154.
10. Пат. № 83276 Україна, (51) МПК (2013.01) А61К 33/00. Спосіб лікування хворих хронічним гепатитом С на фоні стеатозу печінки / Голубовська О.А, Кулеш О.В., Пронюк Х. О.; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № u201304883; заявл. 17.04.13; опубл. 27.08.13, Бюл. №16, 2013. *(Дисертантом розроблено та впроваджено спосіб).*

11. Пат. № 88054 Україна, (51) МПК (2014.01) А61К 33/00. Спосіб лікування хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності / Голубовська О.А., Кулеш О.В.; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – №и 201312182; заявл. 18.10.13; опубл. 25.02.14, Бюл. № 4, 2014. *(Дисертантом розроблено та впроваджено спосіб)*.

АНОТАЦІЯ

Кулеш О.В. Вплив інсулінорезистентності на перебіг та ефективність лікування хронічного гепатиту С. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2016.

Дисертація містить нове вирішення актуальної науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлень про особливості перебігу ХГС на фоні ІР у хворих, інфікованих різними генотипами ВГС на основі комплексного вивчення клініко-біохімічних та ультрасонографічних даних. Показано, що у хворих з 1 генотипом ХГС, ІР діагностується частіше і у більшості випадків асоційована з реплікативною активністю ВГС, в той час, у хворих з 2/3 генотипом ВГС, ІР визначається рідше, розвивається на фоні МС і опосередковано пов'язана з наявністю основних його складових.

Встановлена частота розвитку ІР, вивчена залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання, вірусного навантаження та вираженості фіброзу печінки у хворих інфікованих 1 та 2/3 генотипом ВГС.

Оцінена ефективність медикаментозних (призначення метформіну) та немедикаментозних (модифікація способу життя) методів корекції ІР в залежності від факторів її виникнення у хворих, інфікованих 1 та 2/3 генотипом ВГС та з'ясований їх вплив на результати стандартної ПВТ (пегильовані інтерферони та рибавірин), що дозволило удосконалити тактику ведення таких хворих та оптимізувати підходи до їх терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, противірусна терапія.

АННОТАЦИЯ

Кулеш Е.В. Влияние инсулинорезистентности на течение и эффективность лечения хронического гепатита С. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2016.

Диссертация содержит новое решение актуальной научно-практической задачи, которая заключается в углублении представлений об особенностях течения ХГС на фоне ИР у больных, инфицированных различными генотипами ВГС на основе комплексного изучения клинико-биохимических и ультрасонографических

данных. Показано, что у больных с 1 генотипом ВГС, ИР диагностируется чаще и в большинстве случаев ассоциирована с репликативной активностью ВГС, в то время, у больных с 2/3 генотипом ВГС, ИР определяется реже, развивается на фоне МС и опосредованно связана с наличием основных его составляющих.

Установлена частота развития ИР, изучена зависимость частоты выявления ИР от длительности заболевания, вирусной нагрузки и выраженности фиброза печени у больных, инфицированных 1 и 2/3 генотипом ВГС.

Оценена эффективность медикаментозных (назначение метформина) и немедикаментозных (модификация образа жизни) методов коррекции ИР в зависимости от факторов ее возникновения у больных, инфицированных 1 и 2/3 генотипом ВГС и выяснено их влияние на результаты стандартной ПВТ (пегилированные интерфероны и рибавирин), что позволило усовершенствовать тактику ведения таких больных и оптимизировать подходы к их терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, метаболический синдром, противовирусная терапия.

ANNOTATION

Kuliesh O. Impact of insulin resistance on the course of chronic hepatitis C and efficacy of treatment. – Manuscript.

Dissertation work for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.13 – infectious diseases. – SI «Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2016.

Conducted a comprehensive study of the clinical and laboratory characteristics of the course of CHC on the background of IR. Dissertation work contains a new decision for scientific and practical tasks, which lies in increasing of understanding of peculiarities of course of CHC with concomitant IR in patients infected with different genotypes of HCV, based on a comprehensive study of clinical, biochemical and ultrasonography data. It is shown that in patients with genotype 1 HCV, IP is diagnosed more often and in most cases is associated with replication activity of HCV, while in patients infected with HCV genotype 2/3, IP is determined less frequently, develops on the background of MS and indirectly is related to the presence of its basic components.

The frequency of IR is established, is studied the dependence of the frequency of IR detection and the duration of the disease, viral load and severity of hepatic fibrosis in patients infected with genotype 1 and 2/3 HCV.

Evaluated the effectiveness of drug (metformin) and non-drug (lifestyle modification) correction methods of IR, depending on the factors of its occurrence, in patients infected with genotype 1 and 2/3 CHC and ascertain their impact on the results of the standard AVT (pegylated interferon and ribavirin), that allowed to improve the tactics and to optimize approaches to their treatment.

Key words: chronic hepatitis C, insulin resistance, metabolic syndrome, antiviral therapy.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ВГС	вірус гепатиту С
ГГТП	гама-глутамілтрансфераза
ІР	інсулінорезистентність
ІФА	імуноферментний аналіз
МС	метаболічний синдром
ОЧП	органи черевної порожнини
ПВТ	протівірусна терапія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
УЗД	ультразвукове дослідження
СБВ	стійка біохімічна відповідь
СВВ	стійка вірусологічна відповідь
ХГС	хронічний гепатит С
ЦД	цукровий діабет