

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник:  
Голубовська О.А.  
д.мед. наук, професор

Київ – 2016

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	5
ВСТУП .....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	13
1.1. Сучасне уявлення про зв'язок вірусу гепатиту С з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом II типу .....	13
1.2. Метаболічний синдром та інсулінорезистентність як основна фундаментальна патогенетична його складова .....	20
1.3. Основні причини формування та вплив інсулінорезистентності на темпи прогресування фіброзу печінки при хронічному гепатиті С .....	23
1.4. Методи корекції та вплив інсулінорезистентності на результати протівірусної терапії .....	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ .....	32
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С .....	32
2.2. Методи дослідження .....	
2.3. Принципи лікування хворих на хронічний гепатит С .....	45
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ .....	48
3.1. Клінічна характеристика хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності .....	48
3.2. Клінічна характеристика хворих з хронічним гепатитом С в залежності від наявності інсулінорезистентності та генотипу вірусу ГС	52
3.3. Резюме .....	62

РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ...	66
4.1. Результати дослідження загального аналізу крові у хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу .....	66
4.2. Біохімічні параметри хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому .....	68
4.3. Порушення вуглеводного обміну у хворих з хронічним з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому .....	81
4.4. Резюме .....	86
РОЗДІЛ 5. ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ .....	91
5.1. Дані УЗД хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності та без неї .....	91
5.2. Дані УЗД хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому .....	93
5.3. Оцінка наявності та вираженості стеатозу та фіброзу печінки у хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому з використанням 2D+3D візуалізації .....	102
5.4. Резюме .....	109
РОЗДІЛ 6. ХАРАКТЕРИСТИКА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С .....	113
6.1. Залежність частоти виявлення інсулінорезистентності від генотипу вірусу гепатиту С .....	113

6.2. Залежність частоти виявлення і значення НОМА-IR від стадії фіброзу печінки .....	113
6.3. Частота виявлення інсулінорезистентності залежності від тривалості захворювання .....	116
6.4. Залежність частоти виявлення інсулінорезистентності і значення НОМА-IR від вірусного навантаження .....	117
6.5. Резюме .....	120
РОЗДІЛ 7. ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ .....	123
7.1. Ефективність неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності у хворих з хронічним гепатитом С .....	123
7.2. Ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності у хворих з ХГС в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому: вірусологічна відповідь ..	128
7.3. Ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності у хворих з ХГС в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому: біохімічна відповідь .....	135
7.4. Вплив ефективною ПВТ на значення НОМА-IR у хворих з ХГС на фоні інсулінорезистентності .....	137
7.5 Резюме .....	142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ .....	145
ВИСНОВКИ .....	165
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	168
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ .....	169

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ	аланінамінотрансфераза
АсАТ	аспартатамінотрансфераза
ВГС	вірус гепатиту С
ЗХ	загальний холестерин
ГГТП	гамма-глутамілтрансфераза
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІФА	імуноферментний аналіз
ІА	індекс атерогенності
ЛПВЩ	ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
ЛПДНЖ	ліпопротеїди дуже низької щільності
МС	метаболічний синдром
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
УЗД	ультразвукове дослідження
СП	стеатоз печінки
СБВ	стійка біохімічна відповідь
ТГ	тригліцериди
ХГС	хронічний гепатит С
ЦД	цукровий діабет

## ВСТУП

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається актуальною медико-соціальною проблемою останніх 2-х десятиліть, незважаючи на значні досягнення в його лікуванні за цей період. 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. За рівнем інфікованості Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю ВГС, де інфіковано приблизно 3% громадян, що складає близько 1 170 000 осіб [1, 2].

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. Все частіше обговорюється можливість впливу інсулінорезистентності (ІР) на перебіг та ефективність лікування ХГС як в рамках метаболічного синдрому (МС), так і ізольовано [3].

На причинно-наслідковий зв'язок ВГС з ІР вказує той факт, що частота розвитку ІР у пацієнтів з ХГС становить від 30% до 70%, в той час, як загальне розповсюдження ІР складає лише 10-25% населення [4-6].

Однак, особлива увага до ІР пов'язана не тільки зі зростаючою епідемією надмірної ваги, а, отже, із зростанням кількості осіб з МС серед пацієнтів з ХГС, але й з тим, що сама по собі HCV-інфекція сприяє розвитку, так званої, вірус-індукованої ІР, що дало підстави розглядати HCV-інфекцію як фактор ризику появи ІР й розвитку цукрового діабету II типу (ЦД II типу), особливо у хворих на ХГС після 40 років [7-11].

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 [12]. 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 HCV на інсуліновий каскад через прямі вірус-залежні механізми і опосередкований, внаслідок активації запальної відповіді через посилення продукції ТНФ- $\alpha$  та інших прозапальних цитокінів [13-16].

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 [17-21].

Проте, не зважаючи на численні дослідження, 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 та суттєво знижує шанси на вилікування при проведенні стандартної ПВТ, тобто є негативним предиктором ефективності лікування ХГС [22-25]. Інші дотримуються думки, що ІР вірусного походження тільки в комбінації з резистентністю до інсуліну, асоційованій 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 [8, 10, 16, 26]. Однак, існують і інші дослідження, які продемонстрували, що ІР не впливає на результативність ПВТ, а саме на досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [27].

Також, до цих пір залишається суперечливою низка основних питань: чи характерна ІР для всіх генотипів ВГС, чи вона все ж таки є квазіспецифічною, чи впливає вірусне навантаження на формування та вираженість ІР, чи навпаки, можливо ІР впливає на ступінь реплікації ВГС?

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

[28, 29]. 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 [28, 30, 31].

Не зважаючи на те, що за останні декілька років ПВТ зазнала суттєвих змін за рахунок появи нових препаратів – інгібіторів протеази, використання яких суттєво покращило результативність ПВТ, проте, враховуючи їх вартість та складну соціально-економічну ситуацію в Україні, двохкомпонентна ПВТ ще довготривалий час залишиться основною доступною ПВТ у хворих з ХГС, що й визначає актуальність подальшого вивчення факторів, які можуть погіршувати результати ПВТ та сприяти прогресуванню фіброзу печінки. Важливим постає і питання щодо можливостей корекції цих негативних факторів у хворих з ХГС.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація пов'язана з науково-пошуковою роботою кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№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.

**Завдання дослідження:**

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 HCV-інфекцією різних генотипів з розвитком ІР. Показано, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС ІР зустрічалась частіше, її виникнення і розвиток 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 деякими певними 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 (пегільовані інтерферони (ПЕГ-ІФН) та рибавірин).

**Практичне значення одержаних результатів.** 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 даній 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 приводить 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. Дисертант самостійно вела та обстежувала хворих, які знаходились на стаціонарному і 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 України, що входять до переліку, затвердженого МОН України, 1 стаття у виданні, яке включене до наукометричної бази SCOPUS, 1 стаття в англomовному виданні та 2 тез – у матеріалах міжнародної науково-практичної конференції, присвяченій Всесвітньому дню здоров'я 2012 року (5-6 квітня 2012 р., м. Київ) та у матеріалах Міжнародного науково-практичного конгресу студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини»

(17-19 жовтня 2012 р., м. Київ), які відповідають темі дисертації і повністю висвітлюють всі положення, винесені на захист.

Отримано позитивне рішення на 2 деклараційних патенти на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів 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 та 32 рисунками. Бібліографія складається із 153 джерел.

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Сучасне уявлення про зв'язок вірусу гепатиту С з інсулінорезистентністю та цукровим діабетом II типу

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається глобальною найактуальнішою медико-соціальною проблемою, вирішення якої постає на перше місце в сучасній інфектології та гепатології [31]. За даними ВООЗ, на сьогодні близько 130-150 млн. осіб страждають ХГС, проте вважається, що реальна кількість хворих на ХГС є значно більшою, що дає всі підстави розглядати дане становище як пандемію гепатиту С (ГС), яка вже за своїми масштабами в 4-5 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції і така тенденція збережеться протягом найближчих десятиліть, не дивлячись на значні досягнення у його лікуванні за останній час [1, 2]. На теперішній час ВГС-інфекцію розглядають як первинно-хронічне захворювання, оскільки у 75-85% інфікованих розвивається ХГС, який характеризується некрозапальними та фібротичними змінами паренхіми печінки з поступовим формуванням цирозу печінки (ЦП) і гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Основною проблемою клінічного перебігу ХГС є відсутність тривалий час виражених симптомів, що спричиняє пізню його діагностику у повсякденній клінічній практиці, і часто захворювання виявляють вже на стадії сформованого хронічного процесу, а в ряді випадків – цирозу печінки (ЦП) [32]. Ще однією проблемою перебігу ХГС є наявність різноманітних позапечінкових проявів з втягненням у патологічний процес ендокринної, кровотворної системи, міокарду, шкіри, суглобів, очей та інших органів і систем, які можуть не тільки маскувати основні прояви захворювання, але й виходити на перший план у клініці хвороби, що обумовлює велику кількість діагностичних помилок та впливає на прогноз захворювання. На даному етапі хронічна ВГС-інфекція розглядається як поліорганна системна патологія [32 -34].

На сьогодні відома ціла низка факторів як з боку макроорганізму – вік, стать, генетичні особливості, расова приналежність, різноманітні токсичні фактори, коінфікування іншими гепатотропними вірусами, ВІЛ-інфекцією, так і зі сторони мікроорганізму, тобто самого вірусу – генотип, вірусне навантаження, які як окремо, так і в поєднанні, впливають не тільки на природній перебіг ХГС, а й сприяють прогресуванню захворювання та знижують ефективність специфічної протівірусної терапії (ПВТ), зменшуючи частоту досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [9, 32, 35-38].

Останнім часом пильна увага приділяється вивченню впливу порушень вуглеводно-жирового обміну, а саме, інсулінорезистентності (ІР) на перебіг та ефективність лікування ХГС [21]. На сучасному етапі розвитку медицини під терміном ІР розуміють специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії [39, 40]. Гіперінсулінемія, з одного боку, є необхідною для подолання ІР й підтримки нормального транспорту глюкози в клітини, з іншого – патологічним процесом, який сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, що призводять в остаточному підсумку до розвитку ЦД II типу, ІХС та інших проявів атеросклерозу. В свою чергу, гіперінсулінемія сприяє зниженню швидкості  $\beta$ -окислювання вільних жирних кислот у печінці й секреції ліпідів у кров, що веде до розвитку неалкогольної жирової інфільтрації печінки [41].

Ще у 90-х роках ХХ століття при вивченні різноманітних факторів, які негативно впливали на перебіг та результати терапії ХГС, було помічено, що серед хворих ХГС значно частіше зустрічаються порушення вуглеводного обміну, такі як ЦД 2 типу, гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози та ІР [21]. У 1994 році були опубліковані результати дослідження M.D. Allison et al., де зазначалось, що ЦД II типу частіше реєструється серед пацієнтів з HCV-асоційованим цирозом печінки, порівняно з хворими на цироз печінки іншої етіології [42]. Наступного року були опубліковані результати дослідження, автори

якого продемонстрували, що у хворих на ЦД II типу в поєднанні з ХГС виявлявся ВГС 2a генотип у 21% пацієнтів, проти 3% хворих контрольної групи, що, на думку авторів, свідчить на користь діабетогенного ефекту дії специфічних сиквенсів [43]. Пізніше, у 1996 році група іспанських дослідників на чолі з R. Simu et al. встановила, що серед хворих на ЦД істотно частіше виявлялись в крові *anti HCV* порівняно із здоровими людьми, які були донорами крові (11,5% проти 2,5%,  $p < 0,001$ ) і показала, що ознаки активного гепатиту визначались у 72,3% *HCV*-інфікованих з ЦД, в той час як у групі хворих на ХГС без ЦД визначались лише у 24,7% ( $p < 0,001$ ) [44]. Згодом, у США в 1999 році A.L. Mason et al представили результати двох послідовних широкомасштабних ретроспективних досліджень, що включили 1117 хворих на хронічні вірусні гепатити, де було виявлено, що ЦД II типу зустрічався у 22% хворих на ХГС і лише у 12% хворих на ХГВ ( $p = 0,0004$ ). Більш того, дослідники встановили, що *HCV*-інфекція є незалежним предиктором розвитку ЦД II типу та показали, що більша частота ЦД у *HCV*-інфікованих не пов'язана з ризиком інфікування вірусами гепатиту при ЦД, так як у багатьох хворих передбачувані ризики інфікування ВГС мали місце задовго до розвитку ЦД [45].

Цікавим виявилось дослідження, яке було проведене у 2000 році S.H. Mehta et al., яке включило понад 9841 осіб старше 20 років, виявивши СД II типу у 8,4% випадків і *HCV*-інфекцію в 2,1%. З'ясувалось, що ЦД II типу був асоційований зі старшим віком, підвищеним індексом маси тіла (ІМТ), низьким соціоекономічним статусом та темним кольором шкіри. Також зазначалося, що при виключенні впливу інших факторів у *HCV*-інфікованих старше 40 років СД II типу зустрічається в 3,77 рази частіше, ніж в аналогічній групі населення без *HCV*-інфекції [10]. Також, у 2000 році група Ізраїльських дослідників на чолі з Н. Knobler провела дослідження, де порівняли частоту, з якою зустрічався ЦД II типу у хворих ХГС та ХГВ без цирозу печінки за даними гістологічного дослідження в порівнянні із групою, які не страждали захворюваннями печінки. ЦД II типу виявлявся у хворих ХГС істотно частіше, ніж в інших групах (33%),

при цьому достовірної різниці у частоті виявлення ЦД II типу у хворих ХГВ (12%) і контрольної групи (5,6%) знайдено не було [46].

Згодом J.K. Ryu et al. в 2001 році, обстеживши 404 хворих на хронічні вірусні гепатити, продемонстрував, що серед хворих ХГС, ЦД II типу зустрічався в 2 рази частіше, ніж у хворих ХГВ (24,0% проти 10,4%,  $p < 0,05$ ). При розподілі пацієнтів на 3 вікові групи (молодше 40 років, від 41 до 59 років і старше 60 років) достовірні відмінності у частоті виявлення ЦД II типу були знайдені тільки у хворих ХГС і ХГВ віком від 41 до 59 років [47].

У 2003 році тайванські дослідники C.S. Wang et al. продемонстрували цікаві результати порівняльного аналізу частоти виявлення ЦД II типу в залежності від віку у хворих ХГС та без ХГС, обстеживши 2327 осіб старше 35 років. Було виявлено, що у хворих на ХГС віком 35-49 років, ЦД II типу зустрічається в 3 рази частіше в порівнянні з контрольною групою того ж віку (11,8% і 3,9%), у хворих від 50 до 64 років в 1,6 рази частіше (21,6% і 14,7%), а от серед обстежених старше 65 років достовірна різниця у частоті виявлення ЦД II типу була відсутня (16,9% і 18,8%). Автори пояснюють це тим, що хворі похилого віку, які страждають на ХГС в поєднанні із ЦД II типу мають тривалий анамнез гепатиту, що значно збільшує ризик летального результату (зокрема від ГЦК) на відміну від хворих на цукровий діабет без гепатиту [48].

Група науковців з Японії M. Arao et al. у 2003 році приводять дані про поширеність HCV-інфекції серед хворих на ЦД II типу, що становить 10,4%, при цьому поширеність хронічного гепатиту В у когорті хворих на ЦД 2 типу суттєво нижче і становить лише 1,1% [49]. Більш високу частоту виявлення ЦД II типу серед хворих ХГС порівняно із загальною популяцією виявили й Zein C.O. et al. у 2005 році. За даними цих дослідників цукровий ЦД II типу у хворих на ХГС зустрічається у 14,5% хворих, тоді як у загальній популяції лише у 7,8% ( $p < 0,05$ ), при цьому, частота виявлення ЦД і гіперглікемії натще залежала від тривалості анамнезу гепатиту. Автори показали, що тривалий гепатит в анамнезі є незалежним предиктором розвитку ЦД II типу та гіперглікемії натще [50].



У 2003 році вийшла робота Hui et al., де були продемонстровані підвищені рівні ІР у пацієнтів із ХГС. Так, Hui et al. у своєму дослідженні показали, що навіть серед пацієнтів з мінімальним фіброзом (F0-F1) середні значення індексу НОМА-ІР були вищими в порівнянні із контрольною групою (2,4 та 1,9 відповідно). Для достовірності результатів, пацієнтів з вираженим фіброзом було виключено із дослідження, оскільки виражений фіброз/цироз печінки, незалежно від етіології, може викликати гіперінсулінемію. Таким чином, було показано, що ВГС може індукувати розвиток ІР вже на ранніх стадіях захворювання [27].

У 2004 році Іспанська група дослідників, яку очолив А. Lecube, обстежила 642 пацієнта із захворюваннями печінки, з них у 498 хворих діагностували HCV-інфекцію. Всі хворі були розділені з урахуванням даних біопсії печінки та/або на підставі клінічних ознак на хворих з хронічним гепатитом і цирозом печінки, після чого порівнювали частоту виявлення порушень вуглеводного обміну в групах (гіперглікемії натще або ЦД). З'ясувалось, що в групі хворих хронічним гепатитом порушення вуглеводного обміну виявлялись у 32% хворих ХГС, що було значно частіше порівняно із хворими без ХГС, де гіперглікемія натще або ЦД виявлялись у 12% хворих ( $p = 0,0003$ ). У хворих же цирозом печінки подібної різниці не було виявлено (40% і 36% відповідно). Вчені встановили, що ВГС є незалежним предиктором розвитку порушень вуглеводного обміну, при цьому збільшуючи ризик її виникнення у хворих на хронічний гепатит в 4,26 рази, але не у хворих з цирозом печінки [51]. Цією ж групою авторів у 2006 році було проведено дослідження, яке показало, що у хворих ХГС відмічаються істотно вищі значення НОМА-ІР в порівнянні із хворими хронічними гепатитами іншої етіології ( $4,35 \pm 2,27$  і  $2,58 \pm 1,74$ ;  $p = 0,01$ ), при цьому з дослідження були виключені пацієнти, які страждають на цукровий діабет. Крім того, після проведення глюкагонового тесту у хворих ХГС були вищі не тільки рівні інсуліну, С-пептиду, а й індекс НОМА-ІР порівняно з контрольною групою, що є відображенням функціональної активності  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Тим самим, в дослідженні було показано, що ризик розвитку ЦД у хворих ХГС пов'язаний саме з формуванням інсулінорезистентності, а не внаслідок

порушення інсуліносекреції [15]. Підвищену секреторну активність  $\beta$ -клітин підшлункової залози при ХГС відзначають й інші автори [52]. Дане твердження піддають сумніву окремі дослідники, котрі виявили тропність ВГС до острівцевих клітин підшлункової залози [53].

В дослідженні, проведеному в Японії Kazuhiko Koike з використанням тваринних моделей, було встановлено розвиток гіперінсулінемії та ІР у трансгенних мишей, трансінфікованих core-білком HCV, та показано здатність core-протеїну HCV обумовлювати розвиток ІР *in vivo* [54]. В той час в одній із експериментальних робіт продемонстровано, що сам факт гіперінсулінемії призводить до посилення реплікації HCV *in vitro* [55].

Французькі дослідники, на чолі з R. Moucari et al. у 2008 р. обстежили 500 хворих ХГС і 100 хворих ХГВ без ЦД і ЦП, при цьому ІР була виявлена у 32,5% хворих ХГС, тоді як при ХГВ тільки в 5% випадків ( $p < 0,001$ ) [8]. Згодом, у 2009 році Італійські дослідники А. Lonardo et al. порівнювали частоту ІР, МС (діагностованого відповідно до критеріїв АТМ III) у хворих ХГС, інфікованих 1 або 2 генотипом ВГС, хворих НАЖХП і «здорових» добровольців без стеатозу печінки. Частота ІР як у хворих ХГС, так і у хворих НАЖХП істотно не розрізнялася і була високою (70,0% і 78,7%). В той час, у хворих ХГС, ІР була асоційована з вираженим фіброзом печінки, тоді як у хворих НАЖХП з підвищеним ІМТ і тригліцеридемією. МС суттєво частіше зустрічався серед хворих НАЖБП, частота виявлення якого становила 27,9% порівняно з іншими групами, при цьому серед хворих ХГС і без ХГС відмінностей у частоті виявлення МС не було (4,1% і 5,6%) [56]. Інша група дослідників виявила більш високі значення НОМА-ІР у хворих ХГС порівняно з хворими НАЖБП [52].

На підставі проведених вищезазначених досліджень, ряд науковців почали розглядати ЦД II типу як один із позапечінкових проявів гепатиту С, підставами для цього стали й результати досліджень, які продемонстрували можливість зворотного регресу ІР, і навіть одужання від ЦД II типу на тлі успішної ПВТ [8, 21, 28, 51, 57, 58].

Отже, на сьогодні HCV-інфекція може розглядатись як незалежний предиктор розвитку ЦД II типу. В свою чергу, за даними досліджень останніх років показано, що розвиток ЦД II типу у хворих на ХГС підвищує ризик розвитку ГЦК. ЦД II типу, що є компонентом МС, викликає розвиток стеатогепатиту, який може ускладнитися ГЦК. В експериментальних дослідженнях показано, що гіперінсулінемія підсилює проліферацію клітин ГЦК *in vitro* [59]. В клінічній частині цього дослідження показано, що у хворих ХГС з прогресуючим фіброзом печінки розвиток ЦД II типу суттєво збільшує ризик розвитку ГЦК. Так, при спостереженні за хворими на ХГС з прогресуючим фіброзом печінки протягом 4-х років було встановлено, що при наявності ЦД II типу розвиток ГЦК відбувся у 13% пацієнтів, проти 5,9% пацієнтів в групі порівняння [58, 59].

Таким чином, результати великої кількості популяційних досліджень (із застосуванням різних критеріїв) вказують на тісний зв'язок ХГС з розладами вуглеводного обміну, при цьому частота цих розладів у хворих з ХГС істотно вища не тільки в порівнянні з людьми без патології печінки, а й порівняно із хворими ХГВ, НАЖХП [21]. Відзначено посилення порушень метаболізму вуглеводів у міру прогресування ГС

Щодо визначення рівня ІР розроблено і запропоновано значну кількість методів. Серед них виділяють три основні: еуглікемічний інсуліновий клемп-тест (HEGCT – Hyperinsulinemic Euglycemic Glucose Clamp Technique), «мінімальну модель» (FSIVGTT – Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test) і рівень інсуліну натще. Використовують також розрахункові математичні моделі визначення ІР – гемостатичну модель оцінки ІР (НОМА – Homeostatic Model Assessment) та індекс чутливості до інсуліну (QUICKI – Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Метод еуглікемічного інсулінового клемпу (затискача) (HEGCT) розроблений R. Andres та співавторами (1966) та удосконалений R. DeFronzo та співавторами (1979) і вважається «золотим стандартом» для кількісного визначення чутливості до інсуліну *in vivo*, оскільки він прямо оцінює здатність інсуліну стимулювати утилізацію глюкози за умов стабільності стану. Альтернативою для визначення ІР є спрощена модель клемпа — «мінімальна

модель» аналізу частіше взятих зразків крові під час внутрішньовенного тесту толерантності до глюкози (FSIVGTT) (Bergman R.N. et al., 1987). Хоч ці методи вважаються найбільш точними, вони є трудомісткими та важкими у виконанні, потребують багато часу і частих досліджень зразків крові. Загалом вони є непридатними для широкого використання у клінічній практиці, оскільки не можуть бути використані для популяційного обстеження населення [18]. Для оцінки ІР використовуються також і різноманітні індекси, в основу яких покладено співвідношення концентрації інсуліну та глюкози натще. Найвідоміший – індекс НОМА, запропонований Matthews D.R. та співавторами у 1985 р., при якому беруться до уваги концентрація глюкози та вміст інсуліну натще як високоінформативні показники ІР. Індекс НОМА розраховується за формулою: інсулін сироватки натще (мкОД/мл)  $\times$  глюкоза плазми натще (ммоль/л) / 22,5. Чим вище індекс НОМА, тим нижча чутливість до інсуліну і відповідно вища ІР. На сьогодні індекс НОМА є найбільш вживаним методом в широкомасштабних епідеміологічних та клінічних дослідженнях для визначення ІР (Haffner S.M. et al., 1997).

## **1.2. Метаболічний синдром та інсулінорезистентність як основна фундаментальна патогенетична його складова**

Загально визнаним і традиційним вважається, що ІР є центральною фундаментальною патогенетичною ланкою у розвитку цілого ряду патологічних станів, що входять в комплекс метаболічного синдрому (МС) [16, 17, 19, 21]. На сьогоднішній день МС широко розповсюджений у багатьох країнах світу, від 24% у США до 10,2% у Китаї [60]. У європейських країнах серед дорослого населення у віці 40-60 років частота виявлення МС сягає 14-15% і має достовірний зв'язок з віком та типом розподілу жиру [61, 62, 63]. У когорті осіб, що страждають на артеріальну гіпертензію не менше 5 років і ЦД II типу, МС виявляється в 64% і в 88% випадків відповідно [64].

Вперше гіпотезу про наявність загального «фундаментального дефекту», що лежить в основі таких захворювань, як ЦД II типу, артеріальна гіпертензія, ІХС і

інші прояви атеросклерозу судин, висловив G. Reaven в 1963 році. В 1980 році M. Henefeld та W. Leonhardt запропонували термін «метаболічний синдром», який розглядався як симптомокомплекс, що включає абдомінальне ожиріння, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛВЩ) і артеріальну гіпертензію (АГ), в основі якого лежить ІР з компенсаторною гіперінсулінемією [61]. З того часу пройшло багато років, але щодо терміну «метаболічний синдром» та критеріїв його верифікації досі не існує єдиної позиції, його діагностичні критерії постійно переглядалися та уточнювались. Були запропоновані критерії Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВНО, 1998), Американської асоціації клінічних ендокринологів (АТМ ІІІ, 2001), найбільш популярними в сучасній медицині є критерії Міжнародної федерації діабету (ІДФ, 2005), що мають більш «жорсткі» показники, які включають абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок – у європеїдній раси) і рівень гіперглікемії натще у поєднанні як мінімум 2 з наступних 4 факторів: підвищення рівня ТГ більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії; зниження рівня ЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування; підвищення артеріального тиску: систолічного АТ понад 130 мм рт.ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт.ст., або антигіпертензивна терапія. Необхідно при цьому відзначити, що ІР відповідно до критеріїв ІДФ не є компонентом МС.

Дослідження останніх десятиліть суттєво розширюють список патологій, пов'язаної з МС. Відмічається сполучення МС з ураженням печінки, ендотеліальною дисфункцією, синдромом полікістозу яєчників, підвищенням маркерів запалення [65]. Провідним механізмом розвитку інсулінорезистентності метаболічного генезу є дисбаланс адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння. Відомо, що вісцеральна жирова тканина – активно функціонуючий ендокринний і паракринний орган, що виробляє широкий спектр біологічно активних речовин (адипоцитокіни, прозапальні цитокіни). До них відносяться: лептин, адипонектин, адіпсин, резистин, грелін, фактор некрозу пухлини- $\alpha$

(ФНО- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8, інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту-3, ангіотензиноген, ангіотензин-ІІ, інсуліноподібний фактор росту-І, синтетаза окису азоту, адіпофілін, апілін, оментін, вісфатін [66, 67]. Абдомінальне ожиріння призводить до розвитку дисбалансу прозапальних цитокінів та адипоцитокінів, зокрема, до підвищеної продукції лептину, адіпсину, резистину, ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6 та зменшення синтезу адипонектину. Дисбаланс цих біологічно активних молекул, в свою чергу, викликає зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну [68, 69].

Таким чином, клітини жирової тканини синтезують біологічно активні речовини, які мають різноспрямований вплив на чутливість тканин до інсуліну. При абдомінальному ожирінні співвідношення цитокінів змінюється на користь речовин, які знижують чутливість до інсуліну, що лежить в основі розвитку «метаболічної» інсулінорезистентності.

Важливе значення у розвитку ІР відіграє й симпатична нервова система, яка переходить у стан гіперактивності за наявності абдомінального ожиріння. Відбувається значне посилення активності центральних ядер симпатичної нервової системи на тлі компенсаторної гіперінсулінемії, що виникає на тлі зниження чутливості до інсуліну. Рівень симпатичної активності нервової системи в скелетній мускулатурі тим вище, чим більше маса тіла й відсоток жиру в організмі [70]. Гіперактивна симпатична нервова система сприяє зниженню інсулінзалежної утилізації глюкози тканинами, внаслідок чого розвивається гіперглікемія, яка в свою чергу посилює гіперінсулінемію, що в кінцевому результаті призводить до системного пошкодження ендотелію судин [71]. Більш того, гіперінсулінемія сама по собі є потужним агентом, що сприяє нагромадженню жирової тканини у верхній половині тулуба [72]. Також, гіперінсулінемія знижує швидкість  $\beta$ -окислювання вільних жирних кислот в печінці й секрецію ліпідів у кров, що є однією із ланок розвитку неалкогольної жирової інфільтрації печінки [41, 73]. Було чітко показано, що для хворих з МС І відповідно метаболічною ІР є характерним більш високий вміст інсуліну, TNF- $\alpha$ , лептину в сироватці крові, більш високе значення НОМА-ІР та більш виражені

стадії фіброзу (F3-4) та стеатозу печінки порівняно як із хворими без МС, так і з хворими контрольної групи [74].

Проте, у хворих з ХГС, ІР може розвиватись не тільки як компонент метаболічного синдрому, а й внаслідок безпосереднього впливу HCV-інфекції через прямі вірус-залежні механізми на інсуліновий каскад, що згодом сприяє розвитку вірус-індукованої ІР. Подальші дослідження підтвердили асоціацію між ІР та HCV-інфекцією та показали, яким чином HCV-інфекція може сприяти розвитку вірус-індукованої ІР [8, 21, 75, 76].

Враховуючи все вищезазначене, у хворих з ХГС почали виділяти два різновиди ІР: «метаболічна» і «вірусна», які за думкою ряду авторів можуть по-різному впливати на перебіг захворювання та ефективність лікування ХГС [6, 13].

Перший різновид ІР не пов'язаний з інфікуванням ВГС. В даному випадку ІР є проявом наявного у пацієнта (можливо ще до моменту зараження ВГС) порушеного вуглеводно-жирового обміну – це так звана метаболічна ІР. Другий механізм реалізується, саме, внаслідок інфікування ВГС і розвитку хронічного вірусного гепатиту [13, 14, 52, 77, 78].

Отримані результати стали підставою для подальших досліджень, присвячених вивченню взаємозв'язків між ІР і ВГС, що дозволило розширити розуміння, яким саме чином ВГС може впливати на метаболізм глюкози [42, 43, 79].

### **1.3 Основні причини формування та вплив інсулінорезистентності на темпи прогресування фіброзу печінки при ХГС**

Як зазначалось раніше, зацікавленість ІР пов'язана не тільки зі зростаючою епідемією надмірної ваги, а, отже, із зростанням кількості осіб з МС серед пацієнтів з ХГС, але й з тим, що сама по собі HCV-інфекція сприяє розвитку так званої вірус-індукованої ІР [7, 8, 10, 11, 80].

На наявність «вірусного» вкладу в розвиток ІР при ХГС вказує не тільки більш висока частота цього стану у HCV-інфікованих. Показаний тісний зв'язок ступеня ІР з вірусним навантаженням, активністю АлАТ, некрозапальною

активністю, виразністю фіброзу печінки, при цьому зазначено більш виражене пригнічення інсуліночутливості тканин у хворих ХГС, інфікованих 1,4 генотипом HCV [5, 8, 81-84].

Вираженість IP може бути генотип-специфічною, однак не всі дослідники погоджуються з таким твердженням: одні автори вказують на більш виражену IP серед пацієнтів, інфікованих 1 та 4 генотипами ВГС в порівнянні з 3 генотипом вірусу ГС, інші при 2а генотипі в порівнянні з 1 генотипом ВГС, а деякі дослідники взагалі не виявили асоціації між IP та генотипом HCV, але була виявлена асоціація IP з вираженою стадією фіброзу та стеатозом печінки [8, 50, 75, 85, 86].

В деяких дослідженнях вказується на причинний зв'язок HCV-інфекції та IP, враховуючи асоціацію між вираженістю IP та вірусним навантаженням, а також зниження значення НОМА-IR або, навіть, повний регрес IP при досягненні СВВ у пацієнтів, інфікованих 1 генотипом ВГС, але не у пацієнтів, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС [87]. У хворих на ХГС, інфікованих 1 генотипом вірусу, був виявлений кореляційний зв'язок між ліпопротеїдами низької щільності і рівнем НОМА-IR, що також може вказувати як на вірусний генез інсулінорезистентності, так і на більш виражену реплікативну активність HCV в умовах IP [88].

Однак, дані залишаються досить суперечливими та вимагають подальших досліджень. Взаємозв'язок між IP та HCV-інфекцією є комплексним та двохстороннім. Існує багато механізмів розвитку IP завдяки ВГС, що спричиняють розвиток IP вже на ранніх стадіях HCV-інфекції. Основні механізми розвитку IP при ХГС включають в себе активацію запальних цитокінів, зокрема – TNF- $\alpha$ , гіпофосфорилування СІР-1 и СІР-2, фосфорилування Акт, підвищення експресії глюконогенних генів, накопичення ліпідів та пошкодження ліпідонакопичувальних органел, а також молекулярні механізми, завдяки яким структурні та неструктурні білки ВГС можуть індукувати IP [14, 82].

Як нещодавно з'ясувалось, розвиток IP залежить не тільки від наявності МС та ВГС, а і від генетичних особливостей пацієнта. Так, проведене дослідження показало, що IP частіше виявляється у носіїв алеля T в одонуклеотидному



поліморфізмі (SNP) rs12979860 порівняно із СС гомозиготами, що частково пояснює низьку ефективність ПБТ у таких хворих. Однак, це питання потребує подальшого, більш детального вивчення [89].

Отже, ІР може бути як наслідком безпосереднього впливу HCV-інфекції через прямі вірус-залежні механізми, так і результатом активації запальної відповіді через посилення продукції ТНФ- $\alpha$  та інших цитокінів. Відомо, що HCV-інфекція підвищує експресію ТНФ- $\alpha$ , що може провокувати розвиток ІР через інгібування інсулінових рецепторів та тирозинового фосфорилування субстрату інсулінового рецептора 1 (СІР-1), порушуючи сигнальні шляхи, що призводить до транслокації транспортера глюкози 4 (GLUT4), знижуючи клітинне споживання глюкози. HCV може напряду обумовлювати розвиток ІР через протеосомну деградацію СІР-1. Однак молекулярні механізми, що призводять до СІР-1 деградації, різняться в залежності від генотипу вірусу ГС [27, 90, 91].

У дослідженні, яке проходило під керівництвом Shintani Y. у 2004 році було виявлено, що у мишей з вбудованим сог-геном не тільки вище рівень інсуліну, а й підвищена експресія ТНФ- $\alpha$  порівняно з контрольною групою, а нейтралізація ТНФ- $\alpha$  специфічними антитілами призводить до часткового відновлення інсуліночутливості тканин. Наступного року Knobler H. продемонстрував, що хворі на ХГС з вираженою морфологічною стадією фіброзу печінки мали достовірно більш високу внутрішньопечінкову готовність до ТНФ- $\alpha$ -відповіді та більш високий ризик розвитку ЦД II типу [92]. Згодом, було проведено ряд досліджень, які виявили у хворих з ХГС більш високу концентрацію в крові не тільки ТНФ- $\alpha$ , а й вищі рівні розчинних фракцій 1 і 2 ТНФ- $\alpha$  рецепторів, а також ІЛ-6 у порівнянні з хворими хронічними гепатитами іншої етіології, при цьому був виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ТНФ- $\alpha$ , розчинних ТНФ- $\alpha$  рецепторів та НОМА-ІР [15, 93]. Крім того, у хворих ХГС, як зазначалось вище, існують молекулярні механізми, завдяки яким структурні та не структурні білки ВГС можуть індукувати ІР. Експериментальні дані свідчать про прямий інгібуючий вплив HCV на трансдукцію інсулінового сигналу, головна роль в цьому процесі відводиться сог-білку вірусу ГС [14]. Серцевий протеїн HCV має

кілька «мішеней» по ходу інсулінового каскаду і переважно впливає на рівні пострецепторних механізмів передачі гормонального сигналу. Показано, що серцевинний протеїн ВГС знижує експресію субстрат інсулінового-рецептора 1(CIP-1) та 2(CIP-2), пригнічує інсулін-індуковану фосфорилляцію елементу p85 фосфатидилінозитол-3-кінази та активацію 6-фосфофрукто-2-кінази, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів та, відповідно, до зниження засвоєння глюкози печінковими клітинами [94]. Також він інгібує тирозинове фосфорилювання і, навпаки, стимулює серинове фосфорилювання субстрату інсулінового рецептора (CIP-1), причому як безпосередньо, так і через пригнічення експресії PPAR-у, активації SOCS-7 [12, 13, 91, 95-97]. Також було з'ясовано, що cog-протеїн ВГС здатний пригнічувати активність фосфатидилінозитол-3-кінази, а також активувати протеїнкінази В, тим самим порушуючи транслокацію GLUT-4, а також індукувати оксидативний стрес і перекисне окислення ліпідів, яке нерідко супроводжується накопиченням жиру в печінці [12, 96, 98].

В нещодавньому дослідженні було продемонстровано, що при ХГС оксидативний стрес являється незалежним предиктором НОМА-ІР не залежно від генотипу вірусу ГС [90].

Також було виявлено гальмівну дію не структурного NS-5A білка HCV на інсуліновий каскад, але механізми залишаються ще до кінця не розкритими [99]. У недавніх дослідженнях показано інгібуючу вплив HCV на аденозин монофосфат-активуючу протеїнкіназу (АМРК) – фермент, що бере участь у підтриманні внутрішньоклітинного «енергетичного» гомеостазу, регуляції як ліпідного, так і вуглеводного метаболізму. Пригнічення активності АМРК під дією HCV призводить до накопичення ліпідів та пригнічення передачі інсулінового сигналу всередині клітини, посиленню глюконеогенезу [100].

Таким чином, ІР при ХГС асоційована не тільки з метаболічними факторами, але і з активністю вірусної інфекції, які можуть діяти синергічно із вже існуючими метаболічними факторами ризику та призводити до розвитку гепатостеатозу та ЦД 2 типу, який є частою знахідкою при ХГС [75, 76]. Більше

того, на додачу до метаболічних порушень, які лежать в основі розвитку гепатостеатозу, він може розвиватись й через генотип-специфічні патогенетичні механізми, що чітко вказує на участь ВГС й у розвитку гепатостеатозу при ХГС. Можна говорити про те, що ІР призводить до стеатозу печінки через посилення ліполізу, печінкового гліколізу, засвоєння жирних кислот та синтетичної функції печінки. В цей же час стеатоз сприяє розвитку ІР. Отже, ІР може бути як причиною, так і наслідком стеатозу [36].

Щодо впливу ІР на темпи прогресування фіброзу печінки при ХГС, дані залишаються суперечливими, не дивлячись на численні дослідження, присвячені цьому питанню. Остаточного вирішення залишається питання впливу ІР як вірус-індукованої, так і в рамках МС, як на природній перебіг та ефективність ПВТ, так і на темпи прогресування фіброзу печінки при ХГС. Ряд дослідників вважають, що незалежно від патогенезу, ІР при ХГС призводить до розвитку стеатогепатиту, сприяє прогресії фіброзу печінки, аж до розвитку ЦП та суттєво знижує шанси на вилікування при проведенні стандартної ПВТ, тобто є негативним предиктором ефективності лікування ХГС [20, 22-24].

Інші дотримуються думки, що ІР вірусного походження тільки в комбінації з резистентністю до інсуліну, асоційованою з МС, здатна прискорювати розвиток фіброзу печінки та викликати порушення вуглеводного обміну, які в свою чергу призводять до розвитку ЦД II типу. Однак, існують і інші дослідження, які продемонстрували, що ІР суттєво не впливає на прогресування фіброзу та результативність ПВТ, а саме на досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) [25].

Наявність ІР та пов'язана з нею гіперінсулінемія безпосередньо призводить до активації зірчатих ендотеліоцитів, і в асоціації з гіперглікемією викликає підвищення росткового фактору сполучної тканини (СТGF), що є ключовим цитокіном у фіброгенезі печінки [30, 101]. Результати декількох опублікованих досліджень показали, що ІР та/чи ЦД II типу являються значними та незалежними факторами розвитку фіброзу в різних категорій пацієнтів, а у пацієнтів із ХГС призводять до достовірно більш швидкого прогресування фіброзу в порівнянні з

пацієнтами без ІР чи ЦД [27-29]. За результатами інших досліджень, в яких проводилась оцінка взаємозв'язку ІР із стеатозом та вираженістю фіброзу серед пацієнтів з ХГС 1 генотипу було встановлено, що ІР є основною детермінантою вираженого фіброзу, незалежно від ступеню стеатозу [30, 102].

Результати дослідження, проведеного L. Fartoux та співавторами, довели, що стеатоз, а не ІР асоціювався з більш вираженим фіброзом незалежно від генотипу вірусу ГС. Серед пацієнтів з 1-м генотипом HCV хоча і виявлявся виражений взаємозв'язок між рівнями циркулюючого інсуліну/ІР та ступенем фіброзу ( $p=0,006$ ), однак тільки стеатоз та ступінь запальної відповіді були незалежно асоційованими з фіброзом [103].

Нещодавно, у серпні 2015 року, закінчилось велике дослідження з застосуванням мета-аналізу, що тривало протягом 5-ти років та включило у дослідження 3659 пацієнтів з ХГС, яке показало значимий зв'язок між ІР та вираженою стадією фіброзу печінки лише у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС. В той час у хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС такого зв'язку не виявили [104].

Враховуючи наведені дані, видається за доцільне активне виявлення ІР у пацієнтів із ХГС, так як її вираженість чи то напряму, чи опосередковано через вірус-індукований стеатоз, впливає на прогресування захворювання печінки.

#### **1.4. Методи корекції та вплив інсулінорезистентності на результати ПВТ**

Незважаючи на триваючу дискусію щодо впливу ІР на результати ПВТ, все ж таки більшість дослідників вважають ІР одним із факторів, що негативно впливає на ефективність стандартної ПВТ, особливо у хворих, інфікованих 1 і 4 генотипом вірусу ГС [22, 105-107].

Ще у 2005 році M. Romero-Gomez et al. відмітили, що ІР, фіброз та генотип вірусу є незалежними негативними прогностичними факторами відповіді на ПВТ у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС [108]. Згодом, у ряді досліджень було показано, що досягнення СВВ призводить до зниження НОМА-ІР, рівня інсуліну

в крові, підвищення рівня адипонектину, що свідчить про поліпшення чутливості до інсуліну периферичних тканин, а також про участь вірусу в розвитку інсулінорезистентності [5, 6, 77]. Описано випадки вилікування від ЦД II типу після ерадикації HCV [109]. Натомість, існують сучасні дослідження, де говориться, що ІР знижує частоту досягнення СВВ незалежно від генотипу вірусу ГС [110]. Але, при цьому ряд дослідників взагалі не виявили впливу ІР на ефективність стандартної ПВТ [25, 111].

Слід зазначити, що всі ці дослідження були пов'язані з виявленням і оцінюванням впливу на ефективність ПВТ, ІР метаболічного генезу, що являється одним із компонентів МС, наряду із вісцеральним ожирінням, стеатозом та іншими метаболічними порушеннями та не оцінювався вплив ІР, яка мала вірус-індукований генез на результати ПВТ, що можливо і стало причиною отримання абсолютно протилежних результатів досліджень. В ряді сучасних досліджень предметом активного обговорювання є зв'язок ІР з поліморфізмом IL28B rs12979860 генотипом СС, який пов'язаний із зниженням ІР у хворих, інфікованих І генотипом ВГС при проведенні стандартної ПВТ [89, 112]. В той час у інших дослідженнях не вдалося знайти такої асоціації як з поліморфізмом IL28B rs8099917, так і з rs12979860 [113, 114]. Цікаво, що у дослідженні з Іспанії показується, що ІР не може передбачити СВВ у пацієнтів ХГС незалежно від IFNL3 rs12979860 поліморфізму [114].

Цікавим залишається питання не тільки впливу ІР як метаболічної, так і вірус-індукованої природи на ефективність ПВТ, а й необхідність і можливості її корекції у хворих з ХГС. За останнє десятиліття накопичилось багато даних щодо необхідності і можливостей корекції ІР, враховуючи, що більшість дослідників, все ж таки розглядають ІР як негативний предиктор досягнення СВВ у хворих ХГС і вважають, що додавання до ПВТ препаратів, які зменшують резистентність периферичних тканин до дії інсуліну сприяє успіху терапії, підвищує ймовірність розвитку СВВ у пацієнтів з порушеннями вуглеводно-ліпідного обміну. Основними методами і, відповідно, засобами, які можуть впливати на ефективність ПВТ у хворих з ХГС є призначення медикаментозних (використання

лікарських засобів) та не медикаментозних (модифікація способу життя – дієта, фізичне навантаження) методів корекції ІР. Серед лікарських засобів для корекції ІР найбільш широко використовується метформін – представник класу бігуанідів. Метформін був введений в клінічну практику в 1957 році з метою лікування ЦД 2 типу в Європі, і у 1995 р. в США. На теперішній час метформін являється найбільш популярним оральним цукорознижуючим препаратом в Європі, США та інших країнах. Механізм антигіперглікемічної дії метформіну досить добре вивчений. У численних дослідженнях встановлено, що метформін не впливає на секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами, а володіє екстрапанкреатичною дією. Під впливом метформіну підвищується чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижується гліюконеогенез, підвищується гліюкогенез у печінці та знижується всмоктування гліюкози в кишечнику. В ряді робіт як зарубіжних, так і вітчизняних дослідників було показано, що при тривалому використанні метформіну в дозі 1000 мг/добу не менше 3-х міс. у пацієнтів з МС без ЦД зменшується маса тіла, об'єм талії, нормалізується ліпідний профіль і знижується рівень інсуліну. Щоправда, метформін лише частково знижує ІР, впливаючи переважно на зниження процесів гліюкогенолізу і гліюконеогенезу в печінці та незначно впливає на ІР, зумовлену м'язовою і жировою тканинами. Враховуючи, що ХГС тісно пов'язаний з ІР, розвитком гепатостеатозу та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу як внаслідок метаболічних порушень, так і вірус-обумовленими факторами, що може самостійно обумовлювати розвиток стеатозу печінки та ІР, використання цих препаратів набуває особливого інтересу у хворих на ХГС.

Одними із перших, у 2009 році були Romero-Gomez M. et al., які запропонували, щоб застосування схеми пегінтерферон- $\alpha$ 2а + рибавірин + метформін було стандартом лікування у жінок з ХГС та ІР, що значно збільшувало частоту досягнення СВВ, особливо у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС. Також автори повідомили про факт безпеки і добру переносимість пацієнтами цієї трикомпонентної терапії [20]. Згодом, одне за одним з'являлись повідомлення, що призначення метформіну позитивно впливало на ефективність ПВТ в умовах ІР та добре переносилось пацієнтами,

інфікованими любим генотипом ВГС [58, 115, 116]. Проте, існують дослідження, які не виявили істотного впливу метформіну на результати ПВТ у хворих з ХГС [117].

Ще однією групою препаратів-інсуліносенситайзерів, що позитивно впливають на ефективність стандартної ПВТ в умовах інсулінорезистентності є тіазолідиндіони – активатори ядерних рецепторів PPAR-у [118].

Залишається відкритим питання про те, чи буде корекція ІР за допомогою модифікації способу життя впливати на достовірне підвищення частоти СВВ. За даними багатьох дослідників модифікація способу життя мала б істотно впливати на ІР, яка розвивається на фоні МС, і тим самим позитивно впливати на ефективність ПВТ, збільшуючи частоту досягнення СВВ у найбільш проблемних хворих, однак в реаліях лише 6-9% хворих дотримуються рекомендацій, що і являється причиною низької ефективності призначення модифікації способу життя в якості корекції ІР [119-121].

Суттєві зміни у лікуванні ХГС, які відбулись нещодавно із введенням інгібіторів протеаз, значно покращили ефективність ПВТ, особливо у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС, де, як показали дослідження, ІР не впливала на частоту досягнення СВВ, що дещо зменшило інтерес до ІР у хворих ХГС. Проте ці препарати були рекомендовані для хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та показали себе не такими ефективними у хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, як очікувалось і, крім того, у багатьох країн потрібна терапія ще тривалий час не буде доступна для всіх пацієнтів і ПЕГ-ІФН + рибавірин залишиться стандартом лікування для більшості хворих ХГС [122, 123].

**РОЗДІЛ 2.**  
**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ.**  
**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

**2.1. Загальна характеристика обстежених хворих на хронічний гепатит С**

Дослідження проводилось в інфекційному відділенні та гепатологічному центрі міської клінічної лікарні № 15 м. Києва, які є базою кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця протягом 2011-2012 рр.

Усі хворі введені в дослідження за випадковою ознакою та письмовою інформованою згодою. У дослідження увійшло 117 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця. Серед всіх обстежених хворих чоловіків було 74 (63,2%), жінок – 43 (36,8%). Вік всіх обстежених хворих коливався від 23 до 64 років, середній вік склав 37,7 роки, медіана віку становила 34 (НК = 30 років, ВК = 42 роки). Розподіл пацієнтів за віком наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих на ХГС за віком**

Число хворих n=117	Вік, роки			
	Від 23 до 30 років	Від 31 до 40 років	Від 41 до 50 років	Від 51 до 64 років
Абс.	31	52	19	15
%	26,5	44,5	16,2	12,8

У віці від 23 до 30 років ХГС діагностовано у 31 (26,5%) пацієнта, у віці 31-40 років – у 52 (44,5%) пацієнтів, у віці 41-50 років – у 19 (16,2%), та у віці від 51 до 64 років – у 15 (12,8%) пацієнтів. Як видно із наведених даних, найбільший відсоток хворих припадає на вік від 23 до 40 років – 83 (70,9%). Вищеперелічені дані демонструють, що основна група хворих припадає на найбільш працездатний та дітородний вік.



Тривалість захворювання коливалась від 1 до 20 років і в середньому склала 7,3 роки, медіана тривалості захворювання становила 6,6 (НК = 3,2 роки, ВК = 11 років). Нажаль, іноді чітко встановити тривалість захворювання ХГС досить складно. Тривалість захворювання нами визначалась на підставі дати виявлення ВГС вперше. Розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання наведено у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

### Розподіл хворих на ХГС в залежності від тривалості захворювання

Число хворих n=117	Тривалість захворювання, роки			
	1-5 років	6-10 років	11-15 років	16-20 років
Абс.	53	34	23	7
%	45,3	29	19,7	6

Тривалість захворювання ХГС від 1 до 5 років встановлена у 53 (45,3%) пацієнтів, від 6 до 10 років – у 34 (29,0%) пацієнтів, від 11-15 років – у 23 (19,7%) та у 7 (6,0%) хворих тривалість захворювання становила від 16 до 20 років. Із наведених даних видно, що у більшості – 87 (74,3%) хворих на ХГС тривалість захворювання становить від 1 до 10 років.

Характер супутньої патології у обстежених хворих на ХГС наведений у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

### Характер основної супутньої патології у хворих на ХГС

Супутня патологія	Кількість хворих	
	Абс.	%
Хронічний холецистит	27	23,0
Хронічний панкреатит	34	29,0
Порушення толерантності до глюкози	23	19,7
Аутоімунний тиреоїдит	35	29,9
Артеріальна гіпертензія	27	23,0
Шкірні висипання/дерматит	12	10,3
Ожиріння	21	17,9

Слід зауважити, що наявність ЦД I або II типу у хворих на ХГС, вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах, коінфекція з ВГВ та/або ВІЛ-інфекцією,

декомпенсований цироз печінки являються критеріями виключення із дослідження. Для підтвердження діагнозу ЦД I/II типу хворі були проконсультовані ендокринологом.

Аутоімунний тиреоїдит, шкірні висипання розглядалися, ймовірно, як прояв кріоглобулінемічного синдрому і можуть бути прикладами позапечінкових проявів при ХГС, які, за нашими даними, зустрічались у 35 (29,9%) та у 12 (10,3%) хворих відповідно.

Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне дослідження, а також ультразвукове обстеження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), яке застосовували для виявлення та оцінки ступеня фіброзу печінки та стеатозу печінки, що базувались на оцінці стандартного двохвимірною (2D) зображення в сірій шкалі а також даних, отриманих при скануванні в трьохвимірному режимі в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом (3D+PD) [124, 125].

Серед всіх хворих, що увійшли у дослідження, фіброз печінки, за даними комплексного УЗД стадії F1-F2 визначався у 81 (69,2%), F3-F4 – у 36 (30,8%).

Серед всіх обстежених хворих СП за даними УЗД виявлявся у 66 (56,4%). Так, СП I ст. визначався у 22 (33,3%) хворих, СП II ст. – у 24 (36,4%) хворих та СП III ст. – у 20 (30,3%) хворих.

Для встановлення діагнозу ХГС використовували класифікацію вірусних гепатитів, запропоновану Ж.І. Возіановою і адаптовану до потреб клініцистів [34]. Також використовували класифікацію хронічних гепатитів, запропоновану на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.) [126]. Встановлення діагнозу ХГС базувалось на виявленні сумарних антитіл класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С (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 проведенням генотипування. Генотипування (з визначенням 1, 2 та 3 генотипу) проведено у всіх 117 хворих, що увійшли у дослідження. Відповідно, 1 генотип ВГС визначався у 63 (53,8%), 2 генотип ВГС – у 2 (1,7%) хворих і 3 генотип – у 52

(44,5%) хворих. Хворі, інфіковані 2 і 3 генотипом ВГС були об'єднані, враховуючи недостатню кількість хворих, інфікованих 2 генотипом ВГС, що становило 54 (46,2%) хворих з 2/3 генотипом ВГС. Всім хворим виключили наявність ураження печінки вірусами гепатитів іншої етіології. Всі хворі були обстежені на маркери вірусного гепатиту В (HBsAg, anti HBcAg IgM та IgG) та А (anti HAV IgM). Також, у всіх хворих визначали наявність в крові антитіл до ВІЛ1/2 методом ІФА.

Всім хворим, що були під спостереженням, проводили оцінку наявності інсулінорезистентності (ІР). Її визначали шляхом застосування методу «гомеостатичної моделі» (НОМА-ІР), що розраховували на підставі показників інсуліну та глюкози в сироватці крові, забір якої здійснювався в ранкові години, натщесерце, де  $\text{НОМА-ІР} = \text{рівень інсуліну натще (МО/мл)} \times \text{рівень глюкози натще (ммоль/л)} / 22,5$ . Наявність ІР у хворих на ХГС підтверджувалась збільшенням НОМА-ІР вище/дорівнює 2,7. Порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії фіксували при рівні глюкози крові натще вище 6,1 ммоль/л. Найчастіше ІР асоціюється із абдомінальним ожирінням, гіперглікемією натще та гіперліпідемією (переважно за рахунок гіпертригліцеридемії), які є основними компонентами метаболічного синдрому. Наявність метаболічних розладів оцінювались відповідно до основних критеріїв метаболічного синдрому (МС), які були запропоновані Всесвітньою організацією охорони здоров'я, Національним інститутом здоров'я США – АТР III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel) та критеріїв, запропонованих Міжнародною асоціацією по вивченню ЦД – IDF (International Diabetes Federation) у 2005 році, де основним і обов'язковим критерієм МС є наявність абдомінального ожиріння, яке визначалось за індексом маси тіла (ІМТ) або по окружності талії (більше 94 см для чоловіків і більше 80 см для жінок, стосовно європеїдної раси) та рівень гіперглікемії натще ( $> 6,1$  ммоль/л) та/чи порушення толерантності до глюкози в поєднанні, як мінімум 2-х із наступних 4-х факторів: підвищення рівня ТГ більше 1,7 ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії; зниження рівня ЛПВЩ менше 1,03 ммоль/л у чоловіків і менше 1,29 ммоль/л у жінок або специфічне лікування;

підвищення артеріального тиску (АТ) понад 130 мм рт. ст. або діастолічного АТ більше 85 мм рт.ст. або/чи антигіпертензивна терапія [127, 128]. Індекс маси тіла розраховувався за стандартною формулою:  $IMT = \text{вага, кг} / \text{ріст в м}^2$ . Надмірна маса тіла визначалась при значенні  $IMT$  25,0-29,9  $\text{кг/м}^2$ , а ожиріння діагностувалось при  $IMT >30 \text{ кг/м}^2$ .

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

*I група – 64 пацієнта з ХГС на фоні ІР.*

Серед них було 39 (60,9%) чоловіків та 25 (39,1%) жінок. Вік пацієнтів в I групі становив від 26 до 63 років, середній вік склав 40,6 роки. Медіана віку в групі 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 ХГС на фоні ІР;
- I-B підгрупа – 24 хворих з 2/3 генотипом ХГС на фоні ІР.

*II група (контрольна група) – 53 пацієнта з ХГС без ІР.*

Серед пацієнтів даної групи було 35 (66,0%) чоловіків та 18 (34,0%) жінок. Вік пацієнтів в II групі становив від 23 до 64 років, середній вік склав 34,28 роки. Медіана віку в групі 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 ХГС без ІР;
- II-B підгрупа – 30 хворих з 2/3 генотипом ХГС без ІР.

Відмінності за віком між групами були неістотними ( $p = 0,2$ ).

## **2.2. Методи дослідження**

Усім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось постійне клінічне спостереження. Загально-лабораторні, біохімічні, серологічні, молекулярно-біологічні дослідження проводились в динаміці у відповідних лабораторіях КЛ №15 та акредитованих комерційних лабораторіях.

Загальноприйнятими методами досліджували гемограму, програму та коагулограму. Гематологічні тести проводилися 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).

Для виявлення ознак цитолізу, холестазу, мезенхімально-запального синдрому основним чином досліджують активність амінотрансфераз: аланінамінотрансфераза (АлАТ) і аспартатамінотрансфераза (АсАТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидази ( $\gamma$ -ГГТП), рівень загального білірубіна і його фракцій, активність лужної фосфатази (ЛФ), якісні й кількісні зрушення фракцій окремих білків для оцінки ступеня ураження печінки.

Підвищення активності ЛФ і  $\gamma$ -ГГТП при ХГС частіше асоціюється з розвитком вираженого фіброзу й цирозу печінки і спостерігається на більш пізніх стадіях змін у печінці. Підвищення активності  $\gamma$ -ГГТП серед хворих, які знаходились під спостереженням, імовірно обумовлено більш глибоким ураженням ультраструктур гепатоцитів, що відбувається внаслідок подвійного впливу декількох пошкоджуючих факторів, а саме вірусом ГС й метаболічними розладами. Як відомо,  $\gamma$ -ГГТП бере участь у метаболізмі глутатіону, який являється антиоксидантом, та у трансфері амінокислот через клітинну мембрану. Підвищення рівня загального білірубіну (особливо високі його рівні), що клінічно проявляється жовтяницею, зустрічається не часто при ГС, однак при загостренні ХГС, дії інших факторів, які можуть ушкоджувати печінку, рівень загального білірубіна в крові підвищуватися і може досягати високих значень.

*Оцінка ліпідного профілю* здійснювалась у більшості хворих, що увійшли у дослідження, **за наступними показниками:** загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Для оцінки рівнів ліпопротеїдів використовувалась класифікація компонентів ліпідного спектру крові, запропонована в Третій доповіді з лікування дисліпідемії у

дорослих (Adult treatment Panel – АТР-III) Національної Освітньої програми з холестерину США (табл. 2.4)

Таблиця 2.4

Холестерин ЛПНЩ, мг/дл (ммоль/л)	
< 100 (<2,6)	Оптимальний
100-129 (2,6-3,3)	Вище оптимального
130-159 (3,4-4,0)	Гранично високий
160-189 (4,1-4,8)	Високий
≥ 190 (≥4,9)	Дуже високий
Загальний холестерин, мг/дл (ммоль/л)	
< 200 (<5,2)	Нормальний
200-239 (5,2-6,1)	Гранично високий
≥ 240 (≥6,2)	Високий
Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л)	
< 40 (<1,0)	Низький
≥ 60 (≥1,6)	Високий
Тригліцериди, мг/дл (ммоль/л)	
< 150 (<1,7)	Нормальний
150-199 (1,7-2,2)	Гранично підвищений
200-499 (2,3-4,4)	Високий
≥ 500 (≥4,5)	Дуже високий

Також була використана клінічна класифікація дисліпідемії Українського наукового товариства кардіологів (2003 р.) [129].

*Серологічні методи дослідження.*

Серологічні дослідження проводились за допомогою ІФА на аналізаторі ELISA III покоління. Етіологічно діагноз ХГС підтверджувався виявленням в крові хворих сумарних антитіл до структурного (core) та не структурних білків вірусу гепатиту С (anti HCV +)

*Молекулярно-генетичні методи дослідження.*

Якісне та кількісне визначення РНК ВГС, а також генотипування ВГС проводилось всім хворим, що увійшли у дослідження, за допомогою методики Real-Time PCR. Визначення генотипу ВГС є надзвичайно важливим і обов'язковим моментом у діагностиці й визначенні тактики подальшого ведення хворих. Визначення генотипу вірусу дає змогу прогнозувати ефективність терапії й визначити її тривалість. Так, 1 генотип ВГС гірше піддається лікуванню із

застосуванням комбінованої терапії пегельованими інтерферонами й рибавіріном, що вимагає більш тривалого призначення ПВТ порівняно з іншими генотипами вірусу. Ряд закордонних і вітчизняних дослідників встановили, що інфікування 3 генотипом ВГС частіше призводить до розвитку стеатозу печінки, а інфікування 1 генотипом ВГС, як стало відомо, частіше асоціюється з розвитком ІР, яка часто виявляється у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС без ознак МС.

*Комплексне ультразвукове дослідження печінки (2D-візуалізація, доплерівське колірне картування, 3D+PD-режими).*

Всім хворим дослідних груп проводили комплексне ультразвукове обстеження, яке проводилось після стандартної підготовки, у ранкові години. УЗД проводилось на апараті ультразвукової діагностики VOLUSN – 730 Expert з дотриманням принципів ALARA (as low as reasonably applicable/practicable), які були сформульовані Американським інститутом ультразвуку в медицині (AIUM, 1994) [130]. Застосовувались лінійний та конвексний датчики із частотою 3,5-10 МГц. Ультразвукові зображення сканів зберігались в комп'ютері, що вмонтований в апарат ультразвукового дослідження.

*2D-візуалізація.* При УЗД органів черевної порожнини в цьому режимі проводилось сканування органів черевної порожнини у двох проекціях – горизонтальній та вертикальній. Даний режим дозволяє оцінити контур печінки (рівний, дрібнобугристий, крупнобугристий), визначити передньо-задний розмір часток печінки, структуру паренхіми печінки (однорідна, помірно неоднорідна й виражено неоднорідна або «вузлувата»), оцінити її ехогенність (нормальна або підвищена в різному ступені – від незначної до вираженої), діаметр і прохідність ворітної вени, печінкових вен, внутрішньопечінкових жовчних проток і загальної жовчної протоки, виміряти лінійні розміри та площу селезінки, визначити наявність вільної рідини в пологих місцях черевної порожнини, провести оцінку стану жовчного міхура, підшлункової залози. Всі виміри проводились за стандартними методиками. За допомогою УЗД оцінювали наявність та вираженість фіброзу і стеатозу печінки у хворих із ХГС. Контур печінки вважався рівним, якщо на всьому протязі простежувалась її капсула у вигляді тонкої прямої

гіперехогенної лінії без яких-небудь дефектів. При наявності незначних дефектів (1-2 міліметр), контур печінки розцінювався як дрібнобугристий, що було випадковою знахідкою при скануванні лінійним датчиком із частотою 6-9 МГц. При наявності грубої деформації контуру печінки, що чітко візуалізувалась при застосуванні конвексного датчика, використовували термін – крупнобугристий контур печінки. Якщо ехогенність паренхіми печінки відповідала ехогенності кіркового шару правої нирки, то така ехогенність вважається нормальною, а якщо різниця між ними більша від різниці між ехогенністю селезінки і кірковим шаром лівої нирки, то таку паренхіму печінки розглядали як підвищеної ехогенності. При погіршенні візуалізації стінок судин і капсули печінки, але без значимого ослаблення ультразвукового сигналу в глибоких відділах паренхіми печінки, ехогенність розцінювалася як помірно підвищена, при виразному загасанні ультразвукового сигналу – як значно підвищена, що відповідало наявності жирової інфільтрації печінки. При цьому за допомогою методики гістограми можна визначити акустичну щільність різних ділянок печінкової паренхіми.

Таким чином, нормальна печінкова паренхіма виглядає як однорідна структура, що переривається ворітною веною та її гілками, які візуалізуються як тубулярні лінійні структури із гіперехогенними стінками. Одночасно оцінювався ступінь візуалізації стінок розгалужень ворітної та печінкової вен, стінки жовчного міхура, капсули печінки та діафрагми.

*Колірне доплерівське картування.* Цей метод УЗД базується на кодуванні у кольорі середнього значення доплерівського зсуву випромінюваної частоти, що дає можливість розрахувати швидкість печінкового кровотоку, зміни якого відображають ступінь дифузних змін у печінці [131, 132]. Крім того, метод колірної доплерографії дозволяє з'ясувати напрямок портального кровотоку (гепатопетальний – до печінки й гепатофугальний – у зворотному напрямку), що також досить важливо для діагностики особливо важких дифузних процесів (виражений фіброз/цироз печінки).



У нашому дослідженні проводили лише визначення середньої лінійної швидкості порталного кровотоку. В межах фізіологічної норми цей показник складає  $16 \pm 5$  см/сек [133, 134].

Ще одним варіантом доплерографічного дослідження є режим «енергетичного Допплера» (Power Doppler). При застосуванні енергетичного доплера визначається не значення доплерівського зсуву в відбитому сигналі, а його енергія. Такий підхід дозволяє підвищити чутливість методу до низьких швидкостей, зробити його майже кутонезалежним, але при цьому втрачається здатність визначення абсолютної швидкості та можливість встановити напрямок потоку [135]. Цей метод має значні переваги при визначенні ступеня васкуляризації тканини або тих чи інших вогнищевих утворень у різних органах або ділянці тканини, що досліджується. В нашому дослідженні ми використовували методику із застосуванням енергетичного доплерівського режиму в поєднанні із 3D-візуалізацією, для оцінки ступеня периферичної мікроциркуляції паренхіми печінки.

*3D+PD режим (режим трьохмірної візуалізації в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом)*

Всім пацієнтам, що увійшли у дослідження, проводилось комплексне УЗД з проведенням обстеження в 3D+PD режимі.

В основі методу трьохмірної реконструкції лежить комп'ютерна обробка серії ехотомографічних зрізів (колірних картограм потоків), отриманих при скануванні потрібної ділянки й навколишніх його тканин з певними часовими інтервалами. Результатом комп'ютерної обробки таких зрізів є його об'ємна реконструкція. В сполученні із енергетичним доплерівським режимом (PD) трьохмірна візуалізація дозволяє оцінити стан мікроциркуляції паренхіми печінки (кількість, локалізація, наявність «обриву» судин, їх хід, вимірювання швидкості периферійного кровотоку) при різних патологічних станах. Режим трьохмірної візуалізації дозволяє побачити такі зміни, як стан внутрішньої поверхні стінок крупних венозних судин і периваскулярних просторів печінкової паренхіми, поширення фіброзу чи жирової інфільтрації в печінці [136] (рис 2.2-2.3).

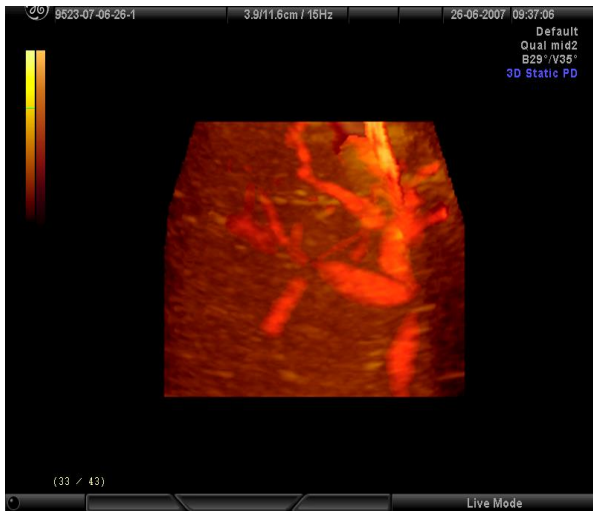


Рис. 2.1. 3D+PD-реконструкція паренхіми печінки у хворого С., 33 років із хронічним гепатитом С. Візуалізується помірне збіднення судинного малюнку, початкові явища фіброзу.



Рис. 2.2. Ділянка тканини печінки хворого К., 44 р. на ХГС з виходом в цироз печінки з різко збідненим судинним рисунком, деформацією і «обривом» судин, наявністю гіперехогенного вузла в паренхімі (більш світла ділянка).

Спосіб дослідження в даному режимі виконують наступним чином: у хворого в лежачому положенні на лівому боці за допомогою ультразвукового датчика для 3D-візуалізації із включеним енергетичним доплерівським режимом (PD) сканують ділянку печінкової паренхіми через міжреберні проміжки (частіше це 4-6 її сегменти), при затримці пацієнтом дихання протягом 15-20 секунд проводиться запис стандартного трьохмірного зображення виділеної ділянки паренхіми печінки. Далі в ручному режимі за допомогою функції VOCAL (Virtual Organ Computer Aided anaLysis – програма обчислення об'ємів структур складної форми в тривимірному режимі) виділялася ділянка із відсканованої області, оператор відбирає найбільш інформативну, на його думку, ділянку, уникаючи потрапляння в неї зрізів великих судин (більше 0,5 см в діаметрі). Необхідним є виділення достатньої за об'ємом області паренхіми печінки (не менше 35-40 см<sup>3</sup>). У пацієнтів, які увійшли у дослідження, середній об'єм ділянки печінкової паренхіми склав 65±5,2 см<sup>3</sup>. Далі, за допомогою функції об'ємної гістограми

визначають показник середньої акустичної щільності паренхіми печінки у сірій шкалі (MG – Mean Gray Value), а також показники периферичного кровотоку: **індекс васкуляризації** (VI – Vascularization Index), який відбиває відсотковий вміст судинних елементів в обсязі печінкової тканини, що цікавить; **індекс кровотоку** (FI – Flow Index), який відбиває кількість клітин, що транспортуються на момент дослідження, тобто інтенсивність кровотоку; **індекс кровопостачання** (васкуляризаційно-поточний індекс) (FVI – Flow Vascularization Index), що відбиває кількість крові, яка проходить через даний об'єм (рис. 2.3).

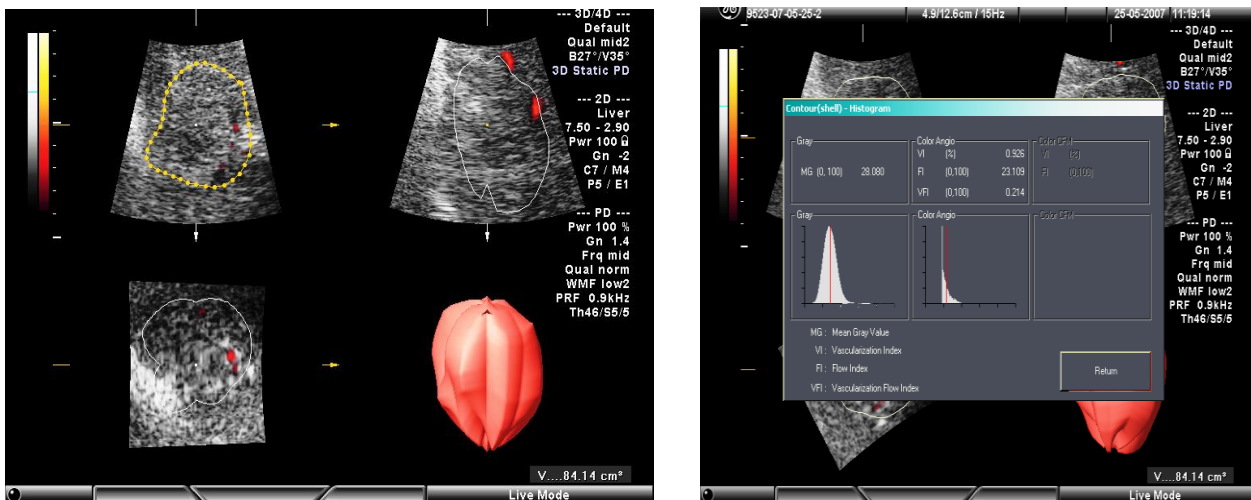


Рис. 2.3. Показники об'ємної гістограми у пацієнта із ХГС-асоційованим цирозом печінки. Значне зростання середньої акустичної щільності, виражене порушення показників мікроциркуляції паренхіми печінки.

Використовуючи дані, отримані при комплексному ультразвуковому обстеженні, здійснювалась оцінка вираженості фіброзу та стеатозу печінки у пацієнтів, що увійшли у дослідження. Діагноз стеатозу печінки встановлювався за даними УЗД при наявності наступних основних ознак в 2D-режимі: підвищення ехогенності паренхіми печінки, порушення звукопровідності, яке проявляється феноменом дистального затухання УЗ, що призводить до погіршення візуалізації капсули печінки і діафрагми та зниження візуалізації стінок ворітної та печінкових вен [131, 137]. В залежності від вираженості цих ознак, за даними УЗД вирізняли 3 ступеня стеатозу печінки; незначний, що відповідає СП I ступеню, помірний – II ступеню та виражений, відповідно СП III ступеню.

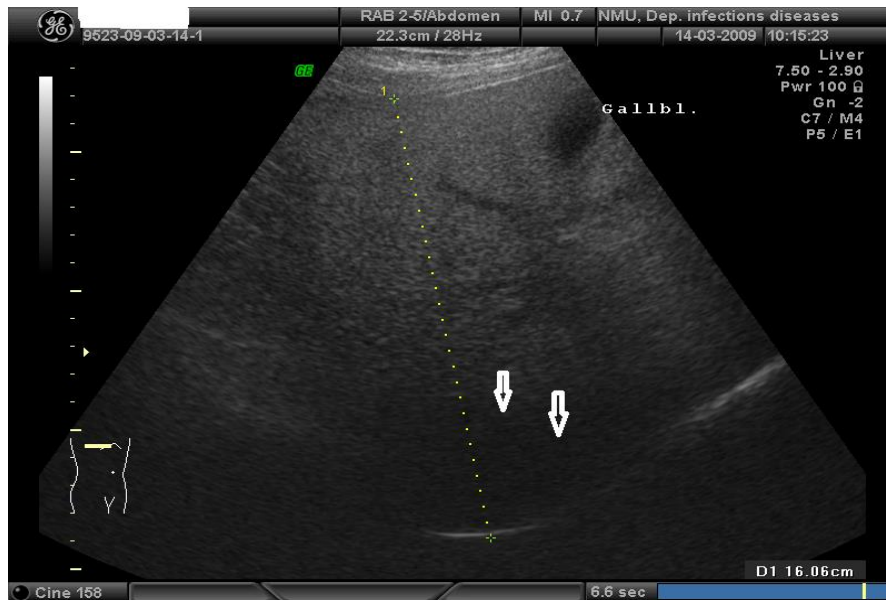


Рис. 2.4. Ознаки СП II-III ступеня при УЗД в 2D-режимі: збільшення розмірів печінки, підвищення ехогенності паренхіми, збіднення судинного рисунку, дистальне затухання УЗ (відмічене стрілками), фактична відсутність візуалізації капсули печінки та діафрагми.

При оцінці ступеня фіброзу використовували дані, отримані в 2D-режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вони, а також показники портального кровотоку, що поєднувались з даними, які отримані при дослідженні в 3D-режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки [124] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Характеристика показників мікроциркуляції паренхіми печінки при ультразвуковому дослідженні з використанням 3D+PD режиму в залежності від стадії фіброзу печінки за (METAVIR)**

Показник	Норма	Стадії фіброзу печінки			
		F 1	F 2	F 3	F 4
Індекс васкуляризації (VI)	11,1 ± 2,2	10,2 ± 1,5	6,2 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,4 ± 0,02
Індекс кровотоку (FI)	44,3 ± 2,2	39,0 ± 3,4	25,2 ± 0,7	23,2 ± 1,0	15,1 ± 1,5
Індекс кровопостачання (VFI)	3,7 ± 0,9	2,5 ± 0,07	1,9 ± 0,08	1,0 ± 0,05	0,3 ± 0,01

### 2.3. Принципи лікування хворих на ХГС

Специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегельованого інтерферону альфа-2в та альфа-2а в поєднанні з рибавірином отримали 57 (48,7%) пацієнтів на ХГС згідно міжнародних рекомендацій стосовно лікування ХГС. Серед них були 31 (54,4%) пацієнт, інфікований 1 генотипом ВГС та 26 (45,6%) пацієнтів, інфікованих 3 генотипом ВГС. Тривалість терапії визначалась генотипом ВГС та складала щонайменше 24 тижні при інфікуванні 3 генотипом та 48 тижнів при інфікуванні 1 генотипом ВГС. Доза пегельованого інтерферону альфа-2в визначалась з розрахунку 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії з пегельованим інтерфероном альфа-2в розраховувалась залежно від маси тіла пацієнта (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

#### Дозування рибавірину при комбінованій ПВТ з пегельованим інтерфероном альфа-2в в залежності від маси тіла пацієнта

Маса тіла пацієнта	Добова доза рибавірину	Кількість капсул по 200 мг
< 65 кг	800 мг	4 (2 вранці, 2 ввечері)
65 – 85 кг	1000 мг	5 (2 вранці, 3 ввечері)
86 – 105 кг	1200 мг	6 (3 вранці, 3 ввечері)
> 105 кг	1400 мг	7 (3 вранці, 4 ввечері)

Пегельований інтерферон-альфа 2а застосовувався у дозі 180 мкг один раз на тиждень. При цьому 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.

Якщо під час лікування пегельованим інтерфероном-альфа-2в та альфа 2а у комбінації з рибавірином спостерігались небажані явища або погіршення лабораторних показників, а саме виникнення лейкопенії, гранулоцитопенії, анемії, тромбоцитопенії, в деяких випадках була проведена корекція доз препаратів відповідно до міжнародних рекомендацій [138]. Серед пацієнтів, що увійшли у наше дослідження, виникнення важких побічних реакцій, що б вимагали припинення комбінованої ПВТ, не було.

В ході проведення ПБТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС, що приймають стандартну ПБТ (EASL 2011-2014) [138-140]. Також паралельно із оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді.

З метою оцінки та порівняння ефективності методів корекції ІР застосовували неспецифічний медикаментозний, а саме метформін по 20 мг/кг маси тіла на добу та не медикаментозний (модифікація способу життя) методи корекції ІР. Метформін був призначений 34 (53,1%) хворим І (основної) групи, серед них 23 (67,6%) хворих з ХГС 1 генотипу і 11 (32,4%) хворих з ХГС 2/3 генотипу. В свою чергу, не медикаментозний (модифікація способу життя) метод корекції ІР був призначений іншим 30 (46,9%) хворим основної групи, серед них було 17 (56,7%) хворих з ХГС 1 генотипу та 13 (43,3%) хворих з ХГС 3 генотипу. Обидва методи призначали протягом 3 місяців з наступною оцінкою рівня динаміки НОМА-ІР.

З метою оцінки ефективності ПБТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР, із 37 (65,%) пацієнтів основної групи 19 (51,4%) хворим було продовжено прийом метформіну у зазначеній дозі на всьому протязі призначення ПБТ, серед них 12 (63,2%) хворих з ХГС 1 генотипу і 7 (36,8%) хворих з ХГС 3 генотипу. Іншим 18 (48,6%) хворим основної групи, які приймали стандартну ПБТ, було продовжено модифікацію способу життя протягом усього періоду лікування. Серед них було 11 (61,1%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 7 (38,9%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС. Оцінку рівня динаміки НОМА-ІР визначали через 24 тижні після закінчення ПБТ. Із 20 (35,0%) хворих ІІ (контрольної) групи, яким була призначена стандартна ПБТ, виявилось 8 (40,0%) хворих з ХГС 1 генотипу і 12 (60,0%) хворих з ХГС 3 генотипу.

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 Тьюки, порівняння даних за критерієм  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йетса або за точним критерієм Фішера в залежності від виконання передумов аналізу. У разі виконання порівняння двох груп було застосовано критерій Стюдента 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 порівняння значень «до лікування» і «після лікування» застосовували критерій Стюдента або критерій знакових рангів Уїлкоксона в залежності від виконання передумов їх застосування.

Перевірку нормальності розподілу даних здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка при рівні значущості 0,01.

При застосуванні усіх статистичних методів, окрім критерію Шапіро–Уїлка, рівень значущості було взято рівним 0,05.

Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0 [141-145].

### РОЗДІЛ 3.

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

### 3.1. Клінічна характеристика хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності

Проведено аналіз клінічних даних 117 хворих з ХГС залежно від наявності чи відсутності ІР за даними рівня НОМА-ІР: в І групу увійшло 64 хворих з ХГС на фоні ІР; в ІІ групу – 53 хворих із ХГС без ІР.

У хворих із ХГС на фоні ІР клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше в порівнянні із пацієнтами без ІР. Так, відсутність скарг визначалось лише у 4 (6,3%) пацієнтів І групи та у 10 (18,7%) пацієнтів ІІ групи ( $p=0,001$ ). Висока частота виявлення скарг та клінічних проявів захворювання в нашому дослідженні може бути обумовлена тим, що більшість хворих знаходились на стаціонарному лікуванні. Частота та характер виявлення клінічних проявів захворювання серед пацієнтів обох груп представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

#### Характер супутньої патології ШКТ у хворих на ХГС в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності

Супутня патологія ШКТ	І група (n=64)		ІІ група (n=53)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронічний холецистит	19	29,7	8	15,0
Холестероз жовчного міхура (за даними УЗД)	7	10,9	1	1,9
Хронічний панкреатит	26*	40,6	8*	15,0

Примітка. \* – достовірність різниці при  $p<0,05$ .

При оцінці характеру супутньої патології ШКТ встановлено більшу частоту виявлення хронічного панкреатиту серед пацієнтів І групи в порівнянні із пацієнтами ІІ групи ( $p=0,004$ ). Різниця у частоті виявлення холестерозу жовчного



міхура і хронічного холециститу (за даними УЗД) між пацієнтами I і II групи була статистично не істотною. Характер супутньої патології ШКТ у обстежених хворих на ХГС наведений у таблиці (табл. 3.1).

Підвищення артеріального тиску вище 130/85 мм рт.ст. визначалось у 25 (34,4%) хворих I групи та лише у 2 (3,8%) хворих II групи ( $p < 0,001$ ).

В обох групах домінували прояви диспепсичного та астеновегетативного характеру, однак їх частота була вищою серед хворих з ХГС на фоні ІР. Так, диспептичний синдром визначався у 54 (84,4%) хворих із ХГС на фоні ІР, у порівнянні з 30 (56,6%) хворими з ХГС без ІР ( $p = 0,005$ ). Вираженість диспептичного синдрому була вищою у пацієнтів I групи; так у 54 (84,4%) хворих з проявами диспептичного характеру переважав помірно виражений та виражений диспептичний синдром, який реєструвався у 26 (48,2%) та 22 (40,7%) хворих відповідно і лише у 6 (11,1%) хворих – незначний, в той час, як у 30 (56,6%) хворих II групи з проявами диспептичного характеру переважав помірно виражений та незначно виражений, який визначався у 16 (53,3%) та 13 (43,4%) хворих відповідно і лише у 1 (3,3%) хворого діагностували виражений диспептичний синдром (рис. 3.1).

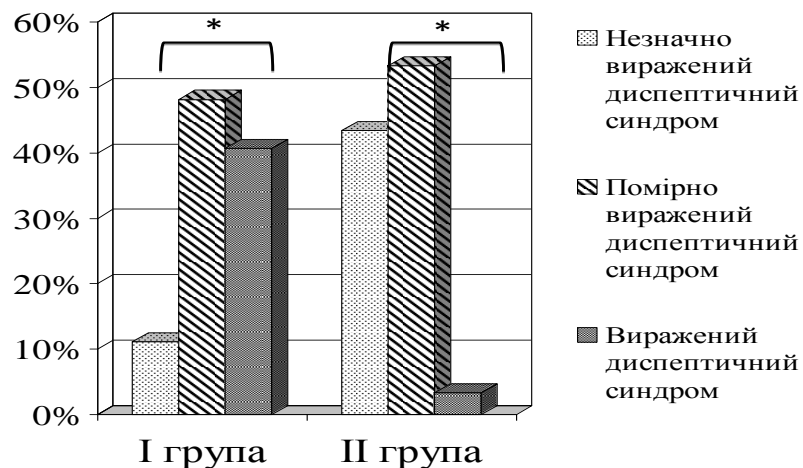


Рис. 3.1. Вираженість диспепсичного синдрому серед пацієнтів I та II групи (\* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між I і II групою).

Для статистичної оцінки диспептичний синдром вимірювався за допомогою вербальної аналогової шкали (0-3 бали), а саме: 0 – немає; 1 – незначний;

2 – помірний; 3 – виражений. В результаті статистичного аналізу було виявлені статистично істотні відмінності між групами за вираженістю диспептичного синдрому ( $p < 0,002$ ).

Також відмічалась різниця в прояві больового синдрому в животі. На тяжкість та болі в області правого підребер'я та епігастральній ділянці скаржилось 52 (81,3%) пацієнти I групи, та 13 (24,5%) пацієнтів II групи ( $p = 0,0001$ ).

Астеновегетативний синдром також значно частіше зустрічався серед пацієнтів I групи і визначався у 59 (92,1%) хворих I групи проти 41 (77,4%) хворого II групи ( $p < 0,05$ ). Серед пацієнтів I групи, з ХГС на фоні ІР, превалювали помірно виражений та виражений астеновегетативний синдром, які зустрічались з однаковою частотою і становили по 26 (44,1%) хворих відповідно і у 7 (11,8%) хворих діагностували незначно виражений астеновегетативний синдром. Серед пацієнтів II групи переважали незначно та помірно виражений астеновегетативний синдром, які діагностувались з однаковою частотою, по 20 (48,8%) хворих відповідно і лише у 1 (2,4%) хворого – виражений. В результаті статистичного аналізу було виявлено статистично істотні відмінності між групами за вираженістю астеновегетативного синдрому ( $p < 0,00001$ ). Вираженість астеновегетативного синдрому серед хворих I та II групи представлена на рис. 3.2.

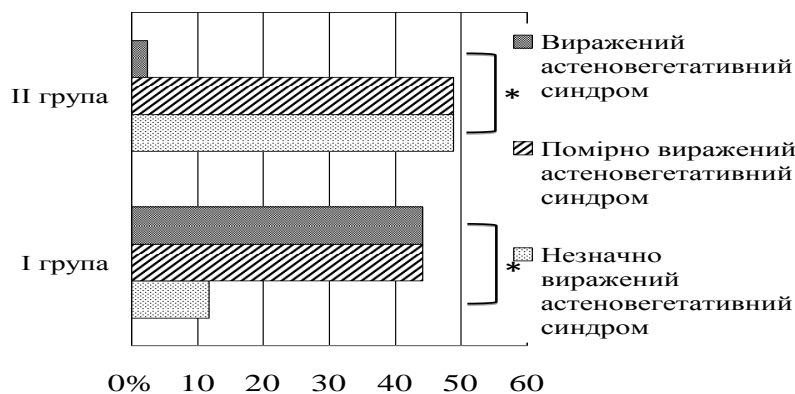


Рис. 3.2. Вираженість астеновегетативного синдрому серед хворих з ХГС на фоні інсулінорезистентності і без неї, % (\* – достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) між хворими I і II групи).

Клінічні загострення в анамнезі у вигляді епізодів жовтяниці і появи субіктеричності склер частіше визначались серед пацієнтів I групи. Так, епізоди жовтяниці визначались у 12 (18,8%) хворих I групи у порівнянні з 2 (3,8%) хворими II групи ( $p=0,01$ ). Різниця у частоті появи субіктеричності склер, яка визначалась також у 12 (18,8%) хворих I групи та у 3 (5,7%) хворих II групи при статистичних розрахунках виявилось статистично не істотною. Також статистично не істотною виявилась різниця у частоті появи періодичного шкірного висипу, який зустрічався у 8 (12,5%) хворих I групи та у 4 (7,5%) хворих II групи. Артралгії визначались у 29 (45,3%) хворих I групи проти 6 (11,3%) хворих II групи ( $p=0,001$ ). Можливо, більша частота клінічних загострень серед хворих I групи може бути пов'язана як із перебігом ХГС, так із більшою частотою супутньої патології. Ураження щитовидної залози у формі аутоімунного тиреоїдиту, як позапечінковий прояв ХГС, визначалось у 26 (40,6%) хворих I групи, та у 9 (17,0%) хворих II групи ( $p=0,007$ ), (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Порівняльна характеристика клінічних проявів у хворих на ХГС  
в залежності від наявності або відсутності інсулінорезистентності**

Ознака	I (основна) група (n=64)		II (контрольна) група (n=53)		p*
	Абс.	%	Абс.	%	
Диспептичний синдром	54	84,4	30	56,6	0,001
Болі, важкість в животі	52	81,3	13	24,5	0,0001
Астеновегетативний синдром	59	92,1	41	77,4	0,03
Епізоди жовтяниці	12	18,8	2	3,8	0,01
Субіктеричність склер	12	18,8	3	5,7	0,07
Аутоімунний тиреоїдит	26	40,6	9	17,0	0,007
Періодичний шкірний висип	8	12,5	4	7,5	0,6
Артралгії	29	45,3	6	11,3	0,0001
Відсутність скарг	4	6,3	10	18,7	0,04

Примітка. \* – обчислено за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона з поправкою Йетса або точного критерію Фішера в залежності від виконання передумов їх застосування.

### 3.2. Клінічна характеристика хворих з хронічним гепатитом С в залежності від наявності інсулінорезистентності та генотипу вірусу ГС

При оцінці клінічного перебігу захворювання в залежності від наявності або відсутності ІР та генотипу вірусу встановлено, що у хворих І-А та І-В підгруп І (основної) групи частота більшості клінічних проявів була вищою в порівнянні із хворими як ІІ-А підгрупи, так і з хворими ІІ-В підгрупи ІІ (контрольної) групи, (табл. 3.2). Різниця у частоті виявлення клінічних проявів у хворих І-А та І-В підгруп достовірно не відрізнялась, крім автоімунного тиреоїдиту, частота виявлення якого була достовірно вищою у хворих І-В підгрупи та становила 14 (58,3%) проти 12 (30,0%) відповідно, що швидше за все пов'язано з переважанням в даній підгрупі хворих саме з ІР на фоні МС, який в свою чергу призводить у більшості випадків до більш виражених клінічних проявів захворювання ( $p < 0,05$ ). При цьому частота виявлення автоімунного тиреоїдиту у хворих І-А підгрупи була дещо вищою в порівнянні із хворими ІІ-А підгрупи, де автоімунний тиреоїдит визначався у 5 (21,7%) хворих, але різниця виявилась статистично не істотною. Статистично істотно відмінною виявилась різниця у частоті розвитку автоімунного тиреоїдиту між хворими І-В підгрупи та хворими ІІ-В підгрупи, де автоімунний тиреоїдит визначався у 4 (13,3%) хворих проти 14 (58,3%) хворих І-В підгрупи ( $p = 0,001$ ). В свою чергу, частота виявлення автоімунного тиреоїдиту у хворих ІІ-В підгрупи була дещо нижчою, ніж у хворих ІІ-А підгрупи, але різниця була не достовірною: 4 (13,3%) хворих ІІ-В підгрупи проти 5 (21,7%) хворих ІІ-А підгрупи. Відсутність скарг виявлялась у 2 (5,0%) хворих І-А підгрупи проти 4 (17,4%) хворих ІІ-А підгрупи та у 2 (8,3%) хворих І-В підгрупи у порівнянні з 6 (20,0%) хворими ІІ-В підгрупи, проте статистично істотної різниці між підгрупами не встановлено. В усіх підгрупах домінували прояви диспептичного та астеновегетативного синдрому, частота яких була дещо вищою серед хворих І-А і І-В підгрупи порівняно із хворими ІІ-А і ІІ-В підгрупи. Так, диспептичний синдром визначався дещо частіше у хворих І-В підгрупи, що становило 87,5% (21 із 24 хворих) у порівнянні із хворими І-А підгрупи, де диспептичний синдром визначався у 82,5% (33 із 40 хворих), що виявилось дещо вищим, ніж у хворих

II-A підгрупи, де диспептичний синдром визначався у 73,9% (7 із 23 хворих), але різниця виявилась статистично не значима, в той час як у хворих II-B підгрупи диспептичний синдром зустрічався у 43,3% (13 із 30 хворих), що виявилось вірогідно рідшим, ніж у хворих II-A та I-B підгруп ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, астеновегетативний синдром дещо частіше виявлявся у хворих I-A підгрупи і становив 38 (95,0%) хворих у порівнянні з хворими I-B підгрупи, де його частота становила 21 (87,5%) хворих, що значимо не відрізнялось від частоти його виявлення у хворих II-A та II-B підгруп, де астеновегетативний синдром діагностувався у 20 (87,0%) та 21 (70,0%) хворого відповідно. Також не було виявлено істотних відмінностей за частотою астеновегетативного синдрому між хворими II-A та II-B підгруп.

При оцінці вираженості клінічних проявів, таких як диспептичний та астеновегетативний синдроми, які значно частіше виявлялись в порівнянні з іншими клінічними проявами, встановлено, що у хворих I (основної) групи вони не тільки дещо частіше виявлялись, а й були більш вираженими у порівнянні з хворими II (контрольної) групи. При оцінці вираженості диспептичного синдрому виявилось, що у хворих I-A підгрупи домінував помірний та виражений диспептичний синдром, який виявлявся у 17 (51,5%) та 12 (36,4%) хворих відповідно, незначний діагностувався у 4 (12,1%) хворих, на противагу хворим I-B підгрупи, де відмічалось незначне превалювання значно вираженого диспептичного синдрому, який діагностувався у 10 (47,6%) хворих, помірний – у 9 (42,9%) хворих та у 2 (9,5%) хворих – незначний, що виявилось, в цілому, статистично не значимим. Однак, диспептичний синдром був істотно менш вираженим у пацієнтів II-A підгрупи в порівнянні із пацієнтами I-A підгрупи, де у 17 хворих цієї підгрупи зі скаргами на диспептичні розлади превалював помірний диспептичний синдром, який діагностувався у 10 (58,8%) хворих, незначний – у 6 (35,3%) хворих і лише в 1 (5,9%) хворого діагностували виражений диспептичний синдром ( $p = 0,04$ ). В свою чергу, вираженість диспептичного синдрому у хворих II-A підгрупи була дещо вищою ніж у хворих II-B підгрупи, де виявлявся лише незначно виражений диспептичний синдром, який діагностувався у 7 (53,9%)

хворих та помірний, на долю якого припало 6 (46,1%) хворих та у жодного хворого не виявлявся виражений диспептичний синдром. Проте, відмінності між II-A та II-B підгрупами були статистично не істотними. За результатами множинних порівнянь Тьюки вираженість диспептичного синдрому виявилась статистично істотно відмінною між хворими I-B і II-B підгрупи ( $p=0,01$ ) та між хворими I-A і II-A підгруп ( $p=0,04$ ). Як зазначалось раніше, відмінності між I-A та I-B підгрупами, а також між II-A та II-B підгрупами були статистично не істотними.

Оцінюючи вираженість астеновегетативного синдрому з'ясувалось, що в I-A підгрупі переважав помірно виражений астеновегетативний синдром, який визначався у 20 (52,6%) хворих, значно виражений – у 12 (31,6%) хворих та незначний – у 6 (15,8%) хворих, в той час як серед хворих I-B підгрупи превалював значно виражений астеновегетативний синдром, який діагностувався у 14 (66,7%) хворих, помірно виражений – у 6 (28,5%) хворих і лише у 1 (4,8%) хворого – незначний ( $p<0,05$ ). У хворих I-A підгрупи астеновегетативний синдром виявився більш вираженим, ніж у хворих II-A підгрупи, де переважав помірно виражений астеновегетативний синдром, який виявлявся у 11 (55,0%) хворих, незначно виражений – у 8 (40,0%) хворих, та значно виражений – у 1 (5,0%) хворого, але різниця за вираженістю виявилась не істотною, хоч і наближалась до статистично значимої ( $p=0,051$ ). В свою чергу, у хворих II-B підгрупи переважав незначно виражений астеновегетативний синдром, який діагностувався у 12 (57,1%) хворих, на долю помірно вираженого припало 9 (42,9%) хворих і у жодного хворого цієї підгрупи не виявлено значно вираженого астеновегетативного синдрому, що було статистично істотно відмінним у порівнянні із хворими I-B підгрупи ( $p=0,00001$ ), (рис. 3.3).

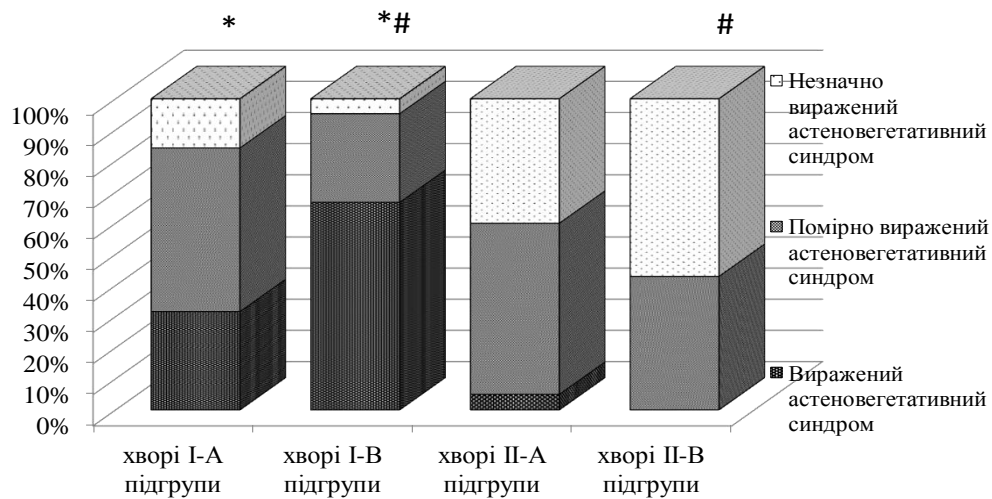


Рис. 3.3. Вираженість астеновегетативного синдрому серед хворих I-A, I-B, II-A та II-B підгрупи, % (\* – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між I-A і I-B підгрупою; # – різниця достовірна ( $p < 0,05$ ) між I-B і II-B підгрупою).

Вираженість астеновегетативного синдрому була статистично істотно відмінною між підгрупою I-A і підгрупою I-B ( $p < 0,05$ ) та між I-B підгрупою і II-B підгрупою ( $p = 0,00001$ ). Відмінності між II-B підгрупою та II-A підгрупою та між I-A підгрупою та II-A підгрупою були статистично не істотними.

При оцінці частоти больового синдрому виявлено, що болі, відчуття тяжкості в епігастральній та правій підреберній ділянці значно частіше спостерігались у хворих з ХГС на фоні ІР, ніж у хворих з ХГС без ІР: у 32 (80,0%) хворих I-A підгрупи і 20 (83,3%) хворих I-B підгрупи проти 9 (39,1%) хворих II-A підгрупи і 4 (13,3%) хворих II-B підгрупи ( $p < 0,001-0,01$ ). Частота виявлення больового синдрому у хворих I-A підгрупи була значно більшою, ніж у хворих II-A підгрупи, де біль та важкість в животі зустрічалась у 9 (39,1%) хворих цієї підгрупи у порівнянні з 32 (80,0%) хворими I-A підгрупи ( $p < 0,01$ ). Була виявлена статистично значима різниця у частоті виникнення болю та важкості в животі між хворими II-B та I-B підгрупи, де больовий синдром визначався у 20 (83,3%) хворих проти 4 (13,3%) хворих II-B підгрупи ( $p < 0,001$ ). В той час, статистично значимої різниці за частотою виявлення больового синдрому між хворими II-A і II-B підгрупи не встановлено: 9 (39,1%) проти 4 (13,3%) хворих відповідно. Більша частота виявлення больового синдрому серед пацієнтів I-A та I-B підгрупи

порівняно із пацієнтами II-A та II-B підгрупи може бути обумовлена дещо частішим виявленням супутньої патології шлунково-кишкового тракту, такої як зміни підшлункової залози, холестероз жовчного міхура (за даними УЗД). Так, хронічний холецистит виявлявся у 10 (25,0%) хворих I-A підгрупи та у 9 (37,5%) хворих I-B підгрупи проти 4 (17,4%) хворих II-A підгрупи та 4 (13,3%) хворих II-B підгрупи, хронічний панкреатит – у 13 (32,5%) хворих I-A підгрупи та у 13 (54,2%) хворих I-B підгрупи проти 5 (21,7%) хворих II-A підгрупи і 3 (10,0%) хворих II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ), холестероз жовчного міхура (за даними УЗД) визначався у 3 (7,5%) хворих I-A підгрупи та у 4 (16,7%) хворих I-B підгрупи проти 1 (4,3%) хворого II-A підгрупи, та не визначався у жодного хворого II-B підгрупи.

Як видно з наведених даних, статистично значимої різниці у виявленні супутньої патології шлунково-кишкового тракту між хворими I-A і I-B підгрупи та між хворими II-A і II-B підгрупи не виявлено. Відсутність статистично істотної різниці у частоті виявлення супутньої патології шлунково-кишкового тракту між хворими I-A і II-A підгрупи можливо пов'язана з тим, що у I-A підгрупі переважають хворі з IP без MC і яка, за даними світової літератури, у меншій мірі впливає на вираженість клінічної картини. У хворих I-B підгрупи, де переважають хворі на ХГС з IP на фоні MC, частота виявлення супутньої патології шлунково-кишкового тракту, такої як хронічний панкреатит та холестероз жовчного міхура була достовірно більшою, ніж у хворих II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ). Хронічний холецистит хоч і визначався частіше серед хворих I-B підгрупи порівняно із хворими II-B підгрупи, але різниця виявилась статистично не значимою. Була встановлена деяка різниця в частоті виявлення інших клінічних проявів захворювання, таких як епізоди жовтяниці, наявність субіктеричності склер та артралгій, частота виявлення яких дещо перевищувала саме у хворих I-B підгрупи, де епізоди жовтяниці та субіктеричність склер визначались з однаковою частотою у 5 (20,8%) хворих, артралгії – у 12 (50%) хворих, що істотно статистично не відрізнялось за частотою виявлення вищезазначених клінічних проявів у хворих I-A підгрупи. У хворих I-A підгрупи, клінічні загострення у



вигляді епізодів жовтяниці і субіктеричності склер виявлялись з однаковою частотою у 7 (17,5%) хворих, артралгії – у 17 (42,5%) хворих, що дещо переважало частоту виявлення цих клінічних проявів у хворих II-A підгрупи, де епізоди жовтяниці і субіктеричність склер визначались з однаковою частотою у 2 (8,7%) хворих, артралгії – у 4 (17,4%) хворих, але різниця виявилась також статистично не значимою. Частота виявлення епізодів жовтяниці, субіктеричності склер та артралгій у хворих II-A підгрупи була вищою у порівнянні з частотою виявлення зазначених клінічних проявів у хворих II-B підгрупи, де епізоди жовтяниці взагалі не визначались, субіктеричність склер діагностувалась у 1 (3,3%) хворого і артралгії – у 2 (6,7%) хворих, але різниця виявилась статистично не значимою, в той час як частота виявлення епізодів жовтяниці, артралгій у хворих II-B підгрупи була значно нижчою у порівнянні з хворими I-B підгрупи ( $p < 0,05$ ). Субіктеричність склер хоч і визначалась частіше у хворих I-B підгрупи у порівнянні із хворими II-B підгрупи, але різниця виявилась статистично не значимою ( $p = 0,08$ ). Періодичний шкірний висип з однаковою частотою визначався у хворих I-A та I-B підгруп і становив 12,5%, що виявилось дещо вищим, але статистично не істотним, у порівнянні з хворими II-A та II-B підгруп, де частота появи шкірного висипу становила 8,7% і 6,7% відповідно.

Як видно з вищенаведених даних, між хворими II-A та II-B підгруп суттєвих відмінностей у частоті виявлення періодичного шкірного висипу також не було ( $p = 1$ ). Артеріальна гіпертензія визначалась достовірно частіше у хворих I-A та I-B підгруп: 12 (30,0%) та 13 (54,2%) відповідно, проти 1 (4,3%) та 1 (3,3%) хворого II-A та II-B підгруп відповідно ( $p < 0,05$ ).

Статистично істотно значима різниця у частоті виявлення артеріальної гіпертензії була встановлена між хворими I-A підгрупи і хворими II-A підгрупи ( $p = 0,021$ ), та між хворими I-B підгрупи і II-B підгрупи ( $p < 0,0001$ ). Статистично значимої різниці між хворими I-A і I-B підгрупи та між хворими II-A і II-B підгрупи не було виявлено (табл. 3.3).

**Порівняльна характеристика клінічних проявів захворювання  
хворих з ХГС з ІР та без, залежно від генотипу вірусу**

Ознака	Хворі на ХГС			
	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 ( $p < 0,01$ ); ## – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ( $p < 0,001-0,05$ ); \*\* – порівняно показники II-A і II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ). Обчислено за допомогою хі-квадрата Пірсона з поправкою Йетса та точного критерію Фішера. З метою уникнення ефекту множинних порівнянь було застосовано поправку Бонфероні (рівень значущості становив 0,017).

Однак, 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, частота виявлення більшості клінічних проявів і вираженість диспепсичного і астеновегетативного синдромів різнилися в залежності від особливостей ІР. Отже, в I-A підгрупі у 26 (65,0%) хворих, що становили більшість, ІР діагностували без ознак МС, яка, з найбільшою імовірністю має вірус-індуковане походження і тільки у 14 (35,0%) хворих ІР діагностували на фоні МС, що дає підстави думати про метаболічне її походження, на відміну від хворих I-B підгрупи, де у 18 (75,0%) хворих, що становлять більшість, ІР визначалась на фоні МС і лише у 6 (25,0%) хворих цієї підгрупи діагностували вірус-індуковану ІР, яка виявлялась без ознак МС. Було з'ясовано, що у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою ІР більшість клінічних проявів визначались з меншою частотою і були менш вираженими, ніж у 14 (35,0%) хворих

цієї ж підгрупи з ІР метаболічного походження. В свою чергу, у 18 (75,0%) хворих І-В підгрупи з ІР на фоні МС більшість клінічних проявів, навпаки, визначались частіше і були більш вираженими ніж у 6 (25,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР без МС. Так, серед 26 хворих І-А підгрупи з вірус-індукованою ІР, біль та важкість в животі визначались у 69,2% (18 із 26) хворих, епізоди жовтяниці та субіктеричність склер визначались з однаковою частотою у 3,8% (1 із 26) хворих, в той час як серед 14 хворих цієї ж підгрупи з ІР, що має переважно метаболічне походження, біль та важкість в животі визначались у 100% (14 із 14) хворих ( $p < 0,05$ ), епізоди жовтяниці та субіктеричність склер визначались також з однаковою частотою – у 42,9% (6 із 14) хворих ( $p = 0,004$ ). В свою чергу, серед 18 хворих І-В підгрупи з метаболічною ІР, біль та важкість в животі визначалась у 94,4% (17 із 18) хворих, епізоди жовтяниці та субіктеричність склер визначались з однаковою частотою у 27,8% (5 із 18) хворих, в той час як серед 6 хворих цієї ж підгрупи з ІР без ознак МС, біль та важкість в животі визначалась у 50,0% (3 із 6) хворих ( $p < 0,05$ ), а епізодів жовтяниці та субіктеричності склер не діагностували у жодного хворого, але при статистичних розрахунках різниця виявилась не істотною, хоч і наближалась до значимої, що пов'язано із малою кількістю хворих з вірус-індукованою ІР в І-В підгрупі ( $p = 0,052$ ). Диспептичний та астеновегетативний синдроми визначались у 73,0% (19 із 26) та у 92,3% (24 із 26) хворих відповідно І-А підгрупи з вірус-індукованою ІР, що було рідше, ніж у хворих з метаболічною ІР цієї ж підгрупи, де диспептичний та астеновегетативний синдроми визначались з однаковою частотою у всіх хворих, що становило 100% (14 із 14), але різниця виявилась статистично не істотною. В той час, як у хворих І-В підгрупи з ІР метаболічного генезу, диспептичний та астеновегетативний синдроми визначались у всіх хворих, що становило 100% (18 із 18) хворих і було істотно частішим, ніж у хворих цієї ж підгрупи, але з вірус-індукованою ІР, де диспептичний та астеновегетативний синдроми визначались також з однаковою частотою – у 50,0% (3 із 6) хворих ( $p = 0,009$ ).

Вираженість і частота виявлення диспептичного і астеновегетативного синдромів в середині як І-А, так і І-В підгрупи залежала від наявності МС. Так,

серед 19 (73,0%) хворих I-A підгрупи з IP, яка розвинулась без участі MC з диспептичним синдромом, у 14 (73,7%) хворих переважав помірний диспептичний синдром, у 3 (15,8%) хворих діагностували незначний та у 2 (10,5%) хворих – виражений, у порівнянні з 14 (100%) хворими цієї ж підгрупи, де IP розвинулась в рамках MC, у яких, навпаки, превалював виражений диспептичний синдром, який діагностувався у 10 (71,5%) хворих, на долю помірнього припало 3 (21,4%) хворих та у 1 (7,1%) хворого – незначний ( $p=0,002$ ). Серед 18 (100%) хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC, також значно превалював виражений та помірний диспептичний синдром, який діагностувався у 10 (55,6%) та 6 (33,3%) хворих відповідно і лише у 2 (11,1%) хворих діагностували незначний диспептичний синдром, у порівнянні з іншими 3 (50,0%) хворими I-B підгрупи з IP без MC, де визначався лише помірний диспептичний синдром і у жодного хворого не виявлено вираженого та незначного, але при проведенні статистичного аналізу вираженість диспептичного синдрому виявилась статистично не істотною, що з найбільшою імовірністю пов'язано з малою кількістю хворих з IP без MC у цій підгрупі ( $p=0,21$ ), (рис. 3.4).

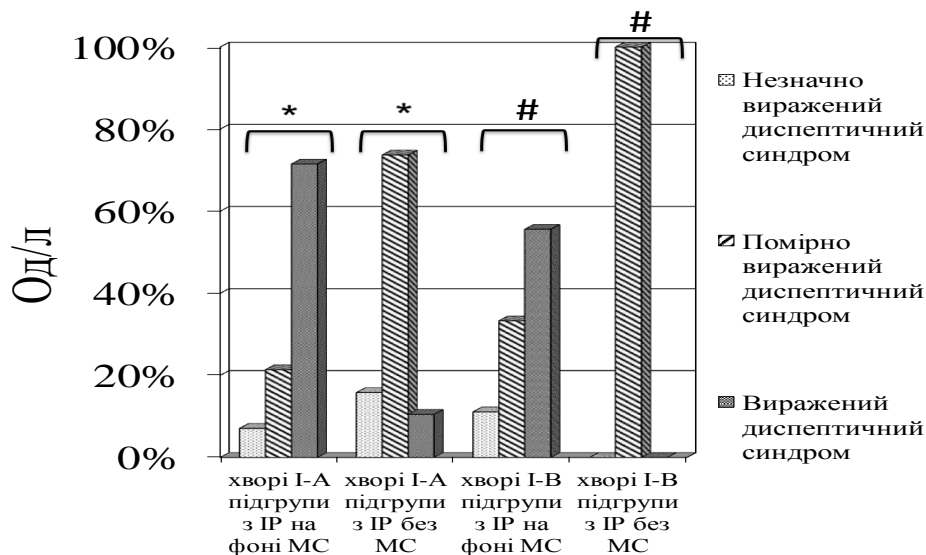


Рис. 3.4. Вираженість диспептичного синдрому серед пацієнтів I-A та I-B підгрупи в залежності від наявності або відсутності метаболічного синдрому (\* –  $p<0,05$  між хворими I-A підгрупи з IP на фоні MC і I-A підгрупи з IP без MC; # –  $p<0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP на фоні MC і I-B підгрупи з IP без MC).

В свою чергу, вираженість астеновегетативного синдрому, також, як зазначалось вище, різнилась в середині обох підгруп в залежності від наявності або відсутності МС. Так, серед 24 (92,3%) хворих I-A підгрупи з IP без МС, превалював помірний та незначний астеновегетативний синдром, який визначався у 17 (70,8%) та 6 (25,0%) хворих відповідно і лише у 1 (4,2%) хворого діагностували виражений, на противагу 14 (100%) хворим, які також входять в I-A підгрупу з IP, але на фоні МС, де навпаки превалював виражений астеновегетативний синдром, який діагностувався у 11 (78,6%) хворих, помірно виражений – у 3 (21,4%) хворих, та жодного пацієнта не виявили з незначним ( $p < 0,001$ ). Подібна клінічна картина стосується й хворих I-B підгрупи. Так, у 18 (100%) хворих з IP на фоні МС діагностувався лише виражений і помірний астеновегетативний синдром, який виявлявся у 14 (77,8%) та у 4 (22,2%) хворих відповідно, незначно вираженого астеновегетативного синдрому у жодного пацієнта не було виявлено, на противагу лише 3 (50,0%) хворим цієї ж підгрупи з IP, яка розвинулась без МС, де у 2 (66,7%) хворих визначався помірний астеновегетативний синдром та у 1 (33,3%) хворого – незначний, однак через малу кількість хворих з вірус-індукованою IP в I-B підгрупі відмінності виявились статистично не істотними, хоч і наближались до значимих ( $p = 0,052$ ).

Серед 26 хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою IP автоімунний тиреоїдит визначався у 11,5% (3 із 26) хворих, шкірний висип та артралгії визначались у 3,8% (1 із 26) та у 26,9% (7 із 26) хворих відповідно, що виявилось істотно частішим, ніж серед 14 хворих цієї ж підгрупи з IP, що має переважно метаболічне походження, де автоімунний тиреоїдит визначався у 64,3% (9 із 14) хворих, шкірний висип та артралгії визначались у 28,6% (4 із 14) та у 71,4% (10 із 14) хворих відповідно ( $p < 0,001-0,05$ ). В свою чергу, серед 18 хворих I-B підгрупи з метаболічною IP, автоімунний тиреоїдит визначався у 77,8% (14 із 18) хворих, що виявилось істотно частішим порівняно із 6 хворими цієї ж підгрупи з IP без ознак МС, де автоімунний тиреоїдит не діагностували у жодного пацієнта ( $p = 0,001$ ). Подібна картина стосується й шкірного висипу та артралгій, які визначались у 16,7% (3 із 18) та у 61,1% (11 із 18) хворих відповідно, в той час як

серед 6 хворих цієї ж підгрупи з ІР без ознак МС шкірний висип не визначався взагалі, у жодного хворого, а артралгії визначались у 16,7% (1 із 6) хворих, але, у зв'язку з малою кількістю пацієнтів з вірус-індукованою ІР у І-В підгрупі, різниця виявилась статистично не істотною.

### 3.3. Резюме

Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення. В обох основних групах спостерігались відмінності клінічного перебігу ХГС. У хворих із ХГС на фоні ІР більшість клінічних проявів захворювання реєструвалися достовірно частіше в порівнянні із пацієнтами без ІР. В обох групах домінували прояви астеновегетативного та диспепсичного характеру.

Частота та вираженість диспептичного синдрому була вищою у пацієнтів І групи, серед яких домінував помірно виражений та значно виражений диспептичний синдром, в той час як серед хворих ІІ групи переважав помірно виражений і незначно виражений диспептичний синдром ( $p < 0,05$ ).

Астеновегетативний синдром також значно частіше зустрічався серед пацієнтів І групи в порівнянні з пацієнтами ІІ групи ( $p < 0,05$ ). Вираженість астеновегетативного синдрому була вищою серед хворих І групи, серед яких превалював значно виражений та помірний астеновегетативний синдром на противагу хворим ІІ групи, де переважав незначно виражений та помірний ( $p < 0,00001$ ).

При оцінці клінічного перебігу захворювання серед хворих різних підгруп в залежності від генотипу вірусу ГС встановлено, що у хворих І-В підгрупи частота клінічних проявів була дещо вищою в порівнянні із хворими І-А підгрупи, але різниця виявилась статистично не істотною, окрім автоімунного тиреоїдиту, частота якого була достовірно вищою у хворих І-В підгрупи ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, частота більшості клінічних проявів серед хворих І-А підгрупи статистично істотно не відрізнялась від хворих ІІ-А підгрупи, крім частоти виявлення болю та важкості в животі і артеріальної гіпертензії, які істотно частіше зустрічались у

хворих I-A підгрупи ( $p < 0,05$ ). Також, статистично істотно не значимою була різниця у частоті виявлення супутньої патології ШКТ у хворих I-A підгрупи у порівнянні із хворими II-A підгрупи. В той час, частота виявлення більшості клінічних проявів у хворих I-B підгрупи була достовірно вищою в порівнянні із хворими II-B підгрупи, як і наявність супутньої патології ШКТ ( $p < 0,001-0,05$ ). Лише частота астеновегетативного синдрому, субіктеричності склер та поява періодичного шкірного висипу статистично істотно не відрізнялись між хворими I-B і II-B підгруп, хоч і діагностувались дещо частіше у хворих I-B підгрупи. У хворих II-B підгрупи клінічні прояви визначались з дещо меншою частотою в порівнянні із хворими II-A підгрупи, але різниця виявилась статистично не істотною, крім частоти виявлення диспептичного синдрому, який із значно меншою частотою діагностувався у хворих II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Вираженість диспептичного синдрому виявилась статистично істотно відмінною між хворими I-B і II-B підгруп ( $p = 0,01$ ) та між хворими I-A і II-A підгруп ( $p = 0,04$ ). Відмінності у вираженості диспептичного синдрому між II-A та II-B підгрупами та між I-A та I-B підгрупами були статистично не істотними, в той час як вираженість астеновегетативного синдрому була статистично істотно відмінною між підгрупою I-A і підгрупою I-B ( $p < 0,05$ ) та між I-B підгрупою і II-B підгрупою ( $p = 0,00001$ ). Відмінності між II-B підгрупою та II-A підгрупою та між I-A підгрупою та II-A підгрупою були статистично не істотними. Однак, 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, частота виявлення більшості клінічних проявів і вираженість диспептичного і астеновегетативного синдромів різнились в залежності від особливостей IP. Отже, в I-A підгрупі у 26 (65,0%) хворих, що становили більшість, IP діагностували без ознак MC, яка з найбільшою імовірністю має вірус-індуковане походження і тільки у 14 (35,0%) хворих IP діагностували на фоні MC, що дає підстави думати про метаболічне її походження, на відміну від хворих I-B підгрупи, де у 18 (75,0%) хворих, що становлять більшість, IP визначалась на фоні MC і лише у 6 (25,0%) хворих цієї підгрупи діагностували

вірус-індуковану ІР, яка виявлялась без ознак МС. Таким чином, у 26 (65,0%) хворих І-А підгрупи з вірус-індукованою ІР більшість клінічних проявів, таких як біль та важкість в животі, епізоди появи жовтяниці, субіктеричність склер, автоімунний тиреоїдит, шкірні висипання та артралгії визначались з меншою частотою, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР метаболічного походження ( $p < 0,001-0,05$ ). В той час, як у 18 (75,0%) хворих І-В підгрупи з ІР на фоні МС більшість клінічних проявів хоч і визначались частіше, порівняно із 6 (25,0%) хворими цієї ж підгрупи з ІР без МС, але через малу кількість хворих з ІР метаболічного генезу в І-В підгрупі різниця виявилась статистично не істотною, крім частоти виявлення диспептичного та астеновегетативного синдромів, болю і важкості в животі та автоімунного тиреоїдиту, які статистично істотно частіше виявлялись серед хворих І-В підгрупи з метаболічною ІР ( $p < 0,01-0,05$ ). Вираженість диспептичного і астеновегетативного синдрому також значно різнилася в середині обох підгруп і, як зазначалось раніше, залежала від особливостей ІР. Так, у більшості хворих І-А підгрупи з ІР, яка розвинулась за відсутності МС, переважав помірно виражений і незначно виражений диспептичний та астеновегетативний синдром, в той час як у хворих з ІР, що розвинулась за участю МС, переважав виражений та помірно виражений диспептичний та астеновегетативний синдром ( $p < 0,01$ ). У І-В підгрупі переважали хворі з ІР на фоні МС, де частіше визначався виражений і помірно виражений диспептичний та астеновегетативний синдром на противагу хворим цієї ж підгрупи з ІР без МС, де визначався лише помірно виражений диспептичний синдром та помірно і незначно виражений астеновегетативний синдром, але через малу кількість хворих з вірус-індукованою ІР в І-В підгрупі, відмінності у вираженості як диспептичного, так і астеновегетативного синдрому були статистично не істотними, хоч відмінність у вираженості астеновегетативного синдрому і наближались до значимої ( $p = 0,052$ ).

Таким чином, відсутність значимої різниці у частоті виявлення більшості клінічних проявів захворювання серед хворих І-А та ІІ-А підгрупи ймовірно обумовлена тим, що більшу частину І-А підгрупи становлять хворі з вірус-



індукованою ІР, особливістю якої є помірно, а іноді й незначно виражений клінічний перебіг захворювання. В свою чергу, більша частота та вираженість клінічних проявів захворювання в І-В підгрупі порівняно із ІІ-В підгрупою обумовлена наявністю значної кількості хворих з ІР метаболічного генезу, для якої є характерним більш виражений клінічний перебіг захворювання з більшою частотою розвитку супутньої патології шлунково-кишкового тракту.

Підсумовуючи все вище означене можна зробити наступний висновок: у хворих з ІР, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС клінічний перебіг захворювання залежав від походження ІР або наявності чи відсутності МС. ІР, яка розвивається без участі МС, що свідчить швидше за все про вірус-індуковане її походження, практично не впливає на клінічний перебіг захворювання, в той час як ІР, що розвивається за участі МС і має метаболічне походження, обтяжує клінічний перебіг ХГС, призводить до більш вираженої симптоматичної картини у хворих, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС.

#### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу**

1. 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. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).*

## РОЗДІЛ 4.

### ОЦІНКА ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

#### 4.1. Результати дослідження загального аналізу крові та біохімічних показників

При оцінці показників гемограми встановлено, що в середньому абсолютний вміст лейкоцитів в крові хворих I-A і I-B, I-A і II-A підгруп та I-B і II-B, II-A і II-B підгруп статистично не відрізнявся і склав 6,6 (5,12-7), 5,55 (4,08-8,01), 4,57 (4,2-6,6) та 5,02 (4,51-5,4)\*10<sup>9</sup> відповідно. Лейкопенія в межах від 2 до 3,9\*10<sup>9</sup>/л відмічалась у 7 (10,9%) хворих I групи та у 3 (5,7%) хворих II групи. Серед хворих I-A та I-B підгруп лейкопенія визначалась у 5 (12,5%) та у 2 (8,3%) хворих відповідно. В свою чергу, лейкопенія у зазначених межах виявлялась у 2 (8,7%) хворих II-A підгрупи та у 1 (3,3%) хворого II-B підгрупи.

Середні рівні гемоглобіну також значимо не відрізнялись між підгрупами та склали в I-A підгрупі 141 (134-150) г/л, в I-B підгрупі – 157,5 (146-160) в II-A підгрупі – 148 (139,5-156) та 148 (141,25-163,75) г/л – в II-B підгрупі. За середніми рівнями еритроцитів також не було виявлено достовірної різниці між групами: 4,64\*10<sup>12</sup> (4,45-4,93), 4,86\*10<sup>12</sup> (4,69-5,3), 4,8\*10<sup>12</sup> (4,36-4,9) та 4,91 (4,36-5,02) відповідно для I-A, I-B, II-A та II-B підгрупи.

Вміст тромбоцитів також значимо не відрізнявся між підгрупами та склав у I-A підгрупі 210\*10<sup>9</sup> (194-254,25)/л, в I-B підгрупі – 211\*10<sup>9</sup>(165-269)/л, в II-A підгрупі – 220\*10<sup>9</sup> (186-235)/л та 210\*10<sup>9</sup> (176,75-269,75) – в II-B підгрупі (табл. 4.1). Тромбоцитопенія в межах від 69 до 149\*10<sup>9</sup> визначалась у 1 (2,5%) хворого I-A підгрупи, у 2 (8,3%) хворих I-B підгрупи, у 1 (4,3%) хворого II-A підгрупи та у жодного хворого II-B підгрупи.

Середні значення ШОЕ були істотно вищими серед хворих I-A підгрупи порівняно із хворими II-A підгрупи, що становило 6 (4-10) проти 5 (2,75-10,75) мм/год (p<0,05) та були істотно меншими, ніж у хворих I-B

підгрупи, де середні значення ШОЕ становили 9 (5-14,5) мм/год ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про більш виражений прозапальний статус у пацієнтів із ХГС з ІР на фоні МС, кількість яких значно переважала в І-В підгрупі. В свою чергу, середні значення ШОЕ серед хворих І-В підгрупи виявились статистично істотно вищими, ніж серед хворих ІІ-В підгрупи: 9 (5-14,5) проти 4,5 (2,25-7,5) мм/год відповідно ( $p < 0,001$ ). Різниця середніх значень ШОЕ серед хворих І-А і І-В підгруп була статистично не значимою. Також встановлено, що кількість пацієнтів із прискороною ШОЕ серед хворих І-В підгрупи була достовірно більшою в порівнянні із хворими ІІ-В підгрупи: 34,8% проти 6,7% ( $p < 0,05$ ) та дещо більшою ніж серед хворих І-А підгрупи, де прискорена ШОЕ визначалась у 20,5% хворих, але відмінності були статистично не істотними. В свою чергу, кількість хворих із прискороною ШОЕ серед хворих І-А підгрупи хоч і була вищою порівняно із 17,4% хворих ІІ-А підгрупи, але різниця також виявилась статистично не значимою. Кількість хворих із прискороною ШОЕ в ІІ-А та ІІ-В підгрупі становили 17,4% та 6,7% відповідно, що виявилось статистично не істотним. За іншими параметрами гемограми (лейкоцити, еритроцити, гемоглобін і тромбоцити) відмінності між групами були статистично не істотними.

Таблиця 4.1

#### Показники гемограми у хворих І-А, І-В, ІІ-А та ІІ-В підгруп

Показники гемограми	І-А підгрупа		І-В підгрупа		ІІ-А підгрупа		ІІ-В підгрупа	
	Me	(НК-ВК)	Me	(НК-ВК)	Me	(НК-ВК)	Me	(НК-ВК)
лейкоцити	6,6	(5,12-7)	5,55	(4,94-8,01)	4,57	(4,2-6,6)	5,02	(4,51-5,4)
тромбоцити	210	(194-254,25)	211	(165-269)	220	(186-235)	210	(176,75-269,75)
гемоглобін	141	(134-150)	157,5	(146-160)	148	(139,5-156)	148	(141,25-163,75)
еритроцити	4,64	(4,45-4,93)	4,86	(4,63-5,3)	4,8	(4,36-4,9)	4,91	(4,36-5,02)
ШОЕ	6**	(4-10)	9*	(5-14,5)	5	(2,75-10,75)	4,5*	(2,25-7,5)

Примітки: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,05$ .

#### 4.2. Дослідження біохімічних показників крові у хворих на ХГС

Проведений порівняльний аналіз активності цитолітичних ферментів показав більш виражений цитолітичний синдром в хворих I групи. Так, середній рівень активності АлАТ у хворих на ХГС з ІР був в 1,4 рази вищим, ніж у хворих II групи: 116 (65,83-167,1) Од/л проти 83 (39,7-105) Од/л ( $p < 0,001$ ). При оцінці активності АлАТ серед хворих на ХГС з ІР в залежності від генотипу вірусу встановлено, що середні значення активності АлАТ істотно не відрізнялись у хворих I-A та I-B підгрупи і становили 112 (52-171) Од/л та 116,15 (90,5-153,75) Од/л відповідно, хоч активність АлАТ дещо переважала в I-B підгрупі. Але, при детальному аналізі з'ясувалось, що у хворих як I-A, так і I-B підгрупи активність АлАТ залежала від етіології ІР та значно різнилася в середині кожної з цих підгруп. Тобто, у 26 хворих, що становило 65,0% від загальної кількості хворих I-A підгрупи з ІР, яка визначалась без МС, активність АлАТ виявилась істотно меншою, ніж у 14 хворих, що відповідно становило 35,0% від загальної кількості хворих цієї ж підгрупи з ІР, що розвивалась в рамках МС: АлАТ 69 (49-125) Од/л проти 184,4 (167-248,1) Од/л відповідно ( $p < 0,001$ ). В I-B підгрупі, навпаки, у 18 (75,0%) хворих з ІР на фоні МС, кількість яких переважала в цій підгрупі, активність АлАТ була більш виражена, ніж у 6 (25,0%) хворих з ІР без МС та становила 131,5 (97,33-159,23) Од/л проти 85 (46,7-114,75) Од/л відповідно, але при статистичних розрахунках різниця виявилась статистично не достовірною, що з найбільшою імовірністю було пов'язано з малою кількістю хворих в цій підгрупі з ІР без МС ( $p = 0,1$ ). Середній рівень активності АлАТ у хворих I-A підгрупи виявився достовірно вищим, ніж у хворих II-A підгрупи і становив 112 (52-171) Од/л проти 79 (42-93,5) Од/л ( $p < 0,05$ ). Статистично значимою виявилась різниця в активності АлАТ у хворих I-B підгрупи, де середній рівень активності АлАТ, як зазначалось раніше, становив 116,15 (90,5-153,75) Од/л порівняно із хворими II-B підгрупи, де середній рівень активності АлАТ виявився 88 (39,85-110,93) Од/л ( $p < 0,01$ ). Середні рівні активності АлАТ у хворих II-A та II-B підгрупи практично не відрізнялись і становили 79 (42-93,5) Од/л та 88 (39,85-110,93) Од/л відповідно.

Нормальна активність АлАТ зустрічалась частіше серед хворих II групи, яка визначалась у 14 (26,4%) хворих порівняно із 7 (10,9%) хворими I групи, однак, різниця хоч і наближалась до статистично значимої, але виявилась статистично не істотною ( $p=0,051$ ). У хворих II-A підгрупи нормальна активність АлАТ визначалась у 6 (26,1%) хворих, що було частішим, але статистично не істотним, порівняно з 5 (12,5%) хворими I-A підгрупи і практично не відрізнялась від частоти виявлення нормальної активності АлАТ серед хворих II-B підгрупи, де нормальна активність АлАТ визначалась у 8 (26,7%) хворих, що в свою чергу виявилось частішим, але також статистично не значимим порівняно із хворими I-B підгрупи, де нормальна активність АлАТ визначалась у 2 (8,4%) хворих.

Підвищений рівень активності АсАТ визначався частіше серед хворих I групи в порівнянні із хворими II групи. Нормальна активність АсАТ в сироватці крові у пацієнтів I групи визначалась у 9 (14,0%) хворих проти 19 (35,8%) хворих II групи, що було в 2 рази рідше в порівнянні із пацієнтами II групи ( $p=0,011$ ). При порівнянні активності АсАТ серед пацієнтів різних підгруп встановлено, що нормальна активність АсАТ рідше реєструвалась у хворих I-A підгрупи в порівнянні із хворими II-A підгрупи: 6 (15,0%) проти 7 (30,4%) хворих відповідно, при цьому частота виявлення нормальної активності АсАТ у хворих I-A підгрупи практично не відрізнялась від такої у хворих I-B підгрупи, де нормальна активність АсАТ виявлялась у 3 (12,5%) хворих. У хворих I-B підгрупи нормальна активність АсАТ визначалась істотно рідше порівняно із хворими II-B підгрупи, де нормальна активність АсАТ реєструвалась у 12 (40,0%) хворих проти 3 (12,5%) хворих I-B підгрупи ( $p<0,05$ ). Нормальна активність АсАТ дещо частіше реєструвалась в II-B підгрупі порівняно із II-A підгрупою але різниця виявилась статистично не значимою, 12 (40,0%) проти 7 (30,4%) хворих відповідно.

Середнє значення активності АсАТ було достовірно вищим серед пацієнтів I групи та становило 80 (48,43-101,68) Од/л, в порівнянні із хворими II групи – 50,3 (35,9-70,0) Од/л ( $p<0,001$ ). Оцінюючи активність АсАТ при розподілі пацієнтів на підгрупи встановлено, що середній рівень активності АсАТ у хворих I-A підгрупи становив 58 (44-94) Од/л, що виявилось меншим, ніж у хворих I-B

підгрупи, де середній рівень активності АсАТ становив 71,4 (48,43-97,98) Од/л, але достовірно істотної різниці за середнім значенням активності АсАТ між хворими I-A та I-B підгрупи не виявлено. В той час, середній рівень активності АсАТ, так само як і середній рівень активності АлАТ, значно різнився в середині обох підгруп і залежав від походження ІР. Так, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з ІР без МС, кількість яких значно переважала в даній підгрупі, як зазначалось раніше, середнє значення активності АсАТ було істотно меншим, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР на фоні МС, що становило 45,65 (39-79,75) Од/л проти 94 (57,5-159,5) Од/л відповідно ( $p < 0,001$ ). В I-B підгрупі, навпаки, переважали хворі з ІР на фоні МС, кількістю 18 (75,0%) хворих, де середнє значення активності АсАТ були вищими, ніж у 6 (25,0%) хворих з ІР без МС цієї ж підгрупи, що становило 71,4 (51,1-108,25) Од/л проти 51 (38,73-77) Од/л відповідно, однак різниця виявилась статистично незначимою через малу кількість хворих в I-B підгрупі з ІР, що розвинулась без участі МС ( $p = 0,24$ ). При цьому, середній рівень активності АсАТ у хворих II-A підгрупи практично не відрізнявся від хворих I-A підгрупи і становив 59 (34,8-67) Од/л проти 58 (44-94) Од/л відповідно та був дещо вищим, але також статистично не значимим порівняно із хворими II-B підгрупи, де середній рівень АсАТ склав 46,25 (36,2-70) Од/л. Статистично значимою виявилась різниця за середнім рівнем активності АсАТ між хворими I-B і II-B підгрупи, що становило 71,4 (48,43-97,98) Од/л порівняно із 46,25 (36,2-70) Од/л відповідно ( $p < 0,05$ ).

При оцінці рівнів ЛФ у хворих I (основної) та II (контрольної) групи встановлено, що підвищені рівні ЛФ достовірно частіше реєструвались у хворих I групи порівняно із хворими II групи: 25 (39,0%) проти 6 (11,0%) хворих відповідно ( $p < 0,05$ ). При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу ВГС було виявлено, що у хворих I-A підгрупи підвищені рівні ЛФ виявлялись достовірно частіше, ніж у хворих II-A підгрупи, де підвищені рівні ЛФ реєструвались у 3 (13,0%) хворих проти 15 (37,5%) хворих I-A підгрупи ( $p < 0,05$ ). Статистично істотно достовірною була різниця у частоті виявлення підвищених рівнів ЛФ серед хворих I-B підгрупи, де підвищені рівні цього біохімічного

показника визначалися у 10 (41,0%) хворих у порівнянні із 3 (10,0%) хворими II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ). Статистично істотно значимої різниці у частоті виявлення підвищених рівнів ЛФ серед хворих I-A та I-B підгрупи не виявлено, хоч у хворих I-B підгрупи дещо частіше реєстрували підвищені рівні ЛФ, у 41,0% хворих I-B підгрупи та у 37,5% хворих I-A підгрупи. Підвищені рівні вищезазначеного показника практично з однаковою частотою реєструвались у хворих II-A та II-B підгрупи, де підвищені рівні ЛФ визначалися у 10,0% хворих проти 13,0% хворих II-A підгрупи.

У хворих I (основної) групи середнє значення ЛФ було достовірно вищим порівняно із хворими II (контрольної) групи, що становило 96 (76,75-137,25) Од/л порівняно із 84 (69-102) Од/л відповідно ( $p < 0,01$ ). Середні значення рівнів ЛФ становили: I-A підгрупа – 86 (66-133,5) Од/л, I-B підгрупа – 116,5 (94-139) Од/л, II-A підгрупа – 89 (74-111,5) Од/л та II-B підгрупа – 78 (65,5-102) Од/л. Статистично істотна відмінність за середнім рівнем ЛФ виявлена лише між I-B і II-B підгрупою ( $p < 0,001$ ). Відмінності між I-A і I-B підгрупою та II-A і II-B підгрупою, а також між I-A і II-A підгрупою за цим параметром були статистично неістотними. Однак, не дивлячись на відсутність статистично істотно значимої різниці за середніми значеннями рівнів ЛФ серед хворих I-A і I-B підгрупи, в середині кожної з цих підгруп середні значення рівнів цього показника значно різнилися і залежали, як неодноразово зазначалось раніше, від етіології IP. У хворих обох підгруп з IP на фоні MC, кількість яких переважала в I-B підгрупі і становила 18 (75,0%) хворих і 14 (35,0%) хворих I-A підгрупи, середні значення рівнів ЛФ були значно вищі, ніж у хворих обох підгруп з IP без MC, кількість яких переважала в I-A підгрупі і становила 26 (65,0%) хворих і 6 (25,0%) хворих I-B підгрупи, 131 (95,13-157) Од/л і 140 (119,25-157,5) Од/л проти 76,5 (65,25-86) Од/л і 99 (88,5-102,75) Од/л відповідно ( $p < 0,000001$ ).

При оцінці рівнів ГГТП серед хворих обох груп встановлено, що серед пацієнтів I групи підвищення рівня даного ферменту спостерігалось у 39 (60,9%) хворих, в той час як серед пацієнтів II групи підвищення ГГТП відмічалось лише у 15 (28,3%) хворих ( $p < 0,001$ ). Оцінюючи хворих усіх підгруп встановлено, що

достовірно частіше підвищення рівня ГГТП спостерігалось в I-B підгрупі (15 хворих, 62,5%), в порівнянні із II-B підгрупою (7 хворих, 23,3%) ( $p < 0,01$ ). В I-A підгрупі частіше виявлявся підвищений рівень ГГТП в порівнянні із II-A підгрупою: (24 хворих, 60,0%) проти (8 хворих, 34,8%), але різниця була статистично не істотною. Частота підвищення ГГТП серед хворих I-A і I-B підгрупи та II-A і II-B підгрупи достовірно не відрізнялась (60,0% і 62,5% та 34,8% і 23,3% відповідно).

Середній рівень ГГТП був достовірно вищим у хворих на ХГС з ІР, ніж у пацієнтів II групи, медіана у групах складала: 63 (42-86,25) Од/л проти 44 (26-61) Од/л відповідно для I та II групи ( $p < 0,05$ ), (рис. 4.1).

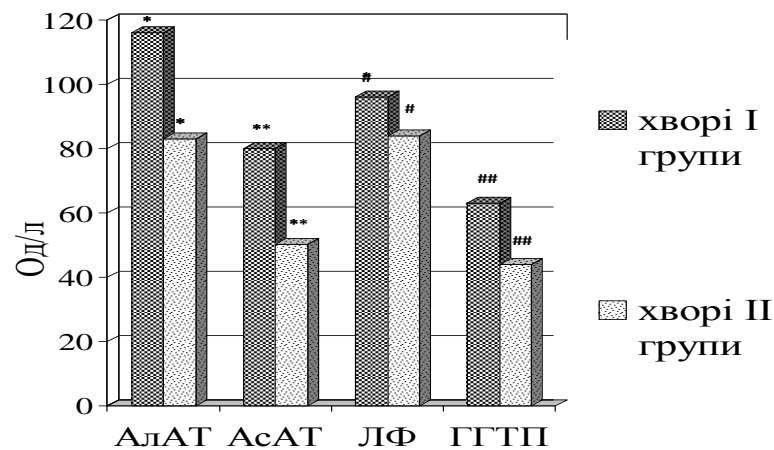


Рис. 4.1. Середні значення ферментемії у хворих на ХГС залежно від наявності інсулінорезистентності (\* – АлАт ( $p < 0,001$ ) між I і II групою; \*\* АсАт – ( $p < 0,001$ ) між I і II групою; # – ЛФ ( $p < 0,01$ ) між I і II групою; ## ГГТП – ( $p < 0,01$ ) між I і II групою).

Однак, при розподілі на підгрупи встановлено, що середні значення ГГТП серед хворих I-A підгрупи було вищим в порівнянні із хворими II-A підгрупи: 63 (41,5-89) Од/л порівняно із 46,5 (28,3-56) Од/л, але при статистичних розрахунках різниця виявилась статистично не істотною. Також, статистично не істотною, але наближаючись до статистично значимої була різниця за цим біохімічним показником серед хворих I-B та II-B підгрупи, де середні значення



ГГТП становило 65,6 (44,25-86) Од/л проти 42,8 (23,1-61) Од/л відповідно ( $p=0,053$ ). Відмінності між II-A та II-B підгрупою за цим параметром також були статистично не істотними. Статистично не істотними виявились відмінності за середніми значеннями ГГТП й серед хворих I-A та I-B підгрупи.

Однак, не зважаючи на те, що середні значення активності ГГТП практично не відрізнялись у хворих I-A та I-B підгрупи, в середині кожної з цих підгруп активність ГГТП значно різнилася в залежності від особливостей IP, як і активність всіх вищезазначених біохімічних показників. Середні значення активності ГГТП у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з IP, яка розвинулась без участі MC, становили 56 (35,25-70,25) Од/л, що виявилось істотно нижчим, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з IP, яка розвинулась в рамках MC, де середні значення за цим показником становили 80 (60-97) Од/л ( $p<0,05$ ). В свою чергу, у 18 (75,0%) хворих з IP на фоні MC, кількість яких значно переважала в I-B підгрупі, середні значення ГГТП становили 77 (47,88-86) Од/л, що виявились значно вищим порівняно з 6 (25,0%) хворими, які також входять в I-B підгрупу, де середні значення цього ферменту становили 42,5 (30,75-46) Од/л ( $p<0,05$ ) (рис. 4.2).

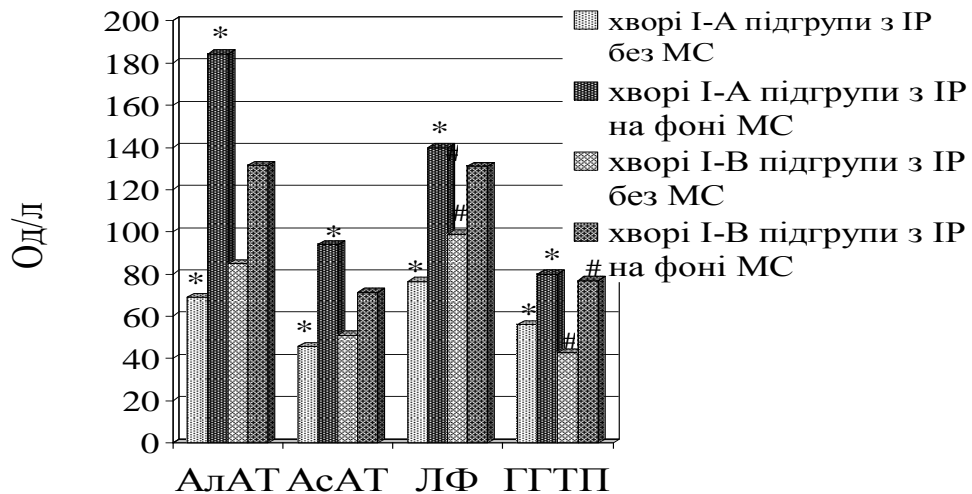


Рис. 4.2. Середні значення ферментемії у хворих на ХГС з IP в залежності від наявності або відсутності метаболічного синдрому (\* –  $p<0,001-0,05$  між хворими I-A підгрупи з IP без MC і I-A підгрупи з IP на фоні MC; # –  $p<0,01-0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP без MC і I-B підгрупи з IP на фоні MC).

Дещо вищі значення ГГТП серед хворих I-B підгрупи в порівнянні із хворими I-A можуть бути обумовлені тим, що у I-B підгрупі переважають хворі з IP, що розвинулась в рамках МС, яка викликає більш глибокі порушення клітинних мембран гепатоцитів внаслідок впливу декількох пошкоджуючих факторів, ХГС та компонентів МС. Деякі дослідники чітко показали асоціацію ГГТП із МС, ожирінням, та посиленням оксидантним стресом. Підвищені рівні сироваткового ГГТП у пацієнтів із ХГС асоціюється із вищим ступенем фіброзу та можуть бути важливим показником прогресування захворювання [146-148].

Аналіз структури вираженості цитолітичного синдрому показав, що у пацієнтів I групи частіше спостерігалось підвищення активності АлАТ в сироватці крові: у 57 (89,1%) проти 39 (73,6%) хворих II групи, але різниця була статистично не значимою, хоч і наближалась до істотної ( $p=0,051$ ).

Підвищення активності АлАТ до 3-х норм спостерігалось у 26 (40,6%) пацієнтів, від 3-х до 10 норм – у 28 (43,8%) хворих, підвищення активності АлАТ в сироватці крові вище 10 норм визначалось у 3 (4,7%) хворих I групи порівняно із пацієнтами II групи, де підвищення активності АлАТ до 3-х норм спостерігалось у 32 (60,4%) хворих, від 3-х до 10 норм – у 7 (13,2%) хворих та у жодного пацієнта II групи не виявлено підвищення активності АлАТ вище 10 норм ( $p<0,001$ ) (рис. 4.3).

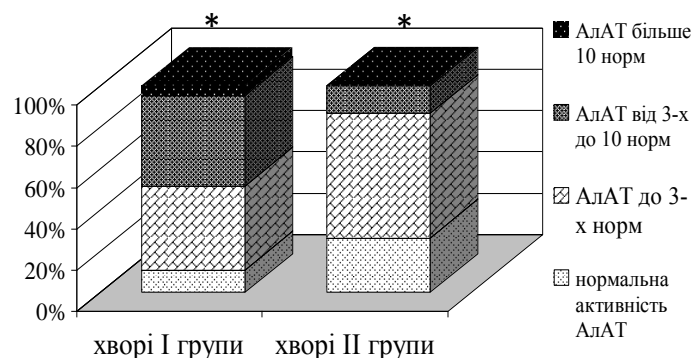


Рис. 4.3. Структура активності АлАТ у хворих на ХГС в залежності від наявності інсулінорезистентності (\*-  $p<0,05$  між I і II групою).

При розподілі пацієнтів з ХГС на підгрупи в залежності від генотипу вірусу встановлено, що підвищення активності АлАТ до 3-х норм виявлялось у 15

(37,5%) хворих I-A підгрупи, у 11 (45,8%) хворих I-B підгрупи, у 14 (60,9%) хворих II-A підгрупи та у 18 (60,0%) хворих II-B підгрупи; підвищення активності АлАТ від 3-х до 10 норм виявлялось у 19 (47,5%) хворих I-A підгрупи, 9 (37,5%) хворих I-B підгрупи, у 3 (13,0%) хворих II-A підгрупи та у 4 (13,3%) хворих II-B підгрупи; підвищення активності АлАТ вище 10 норм визначалось у 1 (2,5%) хворого I-A підгрупи і у 2 (8,3%) хворих I-B підгрупи та у жодного хворого II-A і II-B підгрупи. Як видно, у хворих I-A і I-B підгрупи цитолітичний синдром був вірогідно вищим, ніж у хворих II-A і II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ), (рис. 4.4).

Незначне переважання високих значень активності АлАТ серед пацієнтів I-B підгрупи може бути пов'язане із переважанням в цій підгрупі хворих з ІР, яка асоційована з МС, що, в свою чергу, може призводити до більш вираженого цитолізу гепатоцитів у хворих даної підгрупи, ймовірно внаслідок поєданого ураження печінки: вплив вірусу ГС в поєднанні із розвитком ІР метаболічного генезу й інших компонентів МС. В той час, як в I-A підгрупі хоч і були хворі з ІР метаболічного генезу з високою активністю клітинних амінотрансфераз, однак кількість їх в цій підгрупі була значно меншою, ніж хворих з вірус-індукованою ІР, яка виявляється у хворих I-A підгрупи без ознак МС та супроводжується менш вираженим цитолізом гепатоцитів, однак все ж таки більш вираженим, ніж у хворих без ІР, що ймовірно пов'язано з більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР.

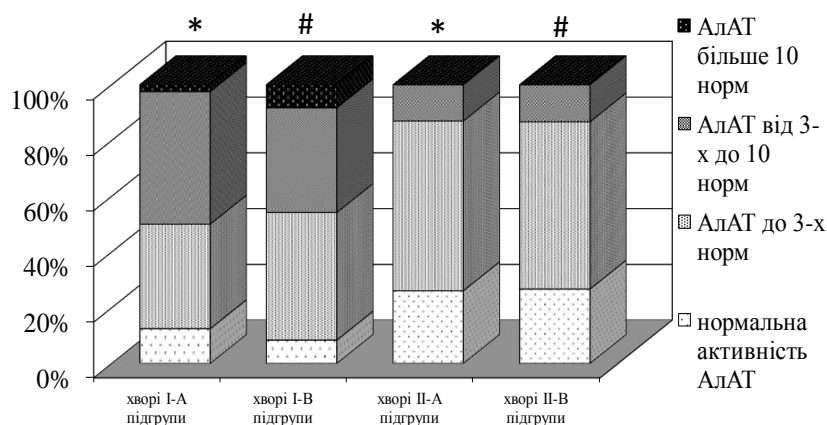


Рис. 4.4. Структура активності АлАТ у хворих I-A, I-B, II-A та II-B підгрупи дослідних хворих (\* – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ( $p < 0,05$ ); # – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ( $p < 0,05$ )).

Проведений порівняльний аналіз рівнів білірубину серед хворих обох груп не виявив між ними статистичної різниці, середні значення рівня загального білірубину в I групі склали 12,74 (9,91-14,9) мкмоль/л, в II групі – 12,5 (10,5-15,9) мкмоль/л. Середні значення загального білірубину в I-A, I-B, II-A та II-B підгрупі склали відповідно: 11,7 (9,65-14,9) мкмоль/л, 13 (10,58-15,2) мкмоль/л, 12,5 (10,5-14,25) та 12,8 (11,13-17) мкмоль/л. Рівень білірубину статистично істотно не відрізняється в усіх групах.

При оцінці рівня загального білку не було виявлено статистичних відмінностей у хворих I та II груп і який склав відповідно: 76,8 (74,1-79,3) та 77,2 (72,2-78,7) г/л. Також не було виявлено статистично значимих відмінностей за середніми значеннями загального білку при розподілі хворих на підгрупи, де середні значення загального білку становили; в I-A підгрупі – 75,4 (74-77,4) г/л, в I-B підгрупі – 77,7 (75,8-79,3) г/л, в II-A підгрупі – 77,2 (73,7-79,35) г/л та в II-B підгрупі – 76,45 (69,75-78) г/л (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

### Зведена таблиця деяких біохімічних показників хворих ХГС

Показник	Хворі на ХГС			
	I група		II група	
	I-A підгрупа (n=40) Me, (НК-ВК)	I-B підгрупа (n=24) Me, (НК-ВК)	II-A підгрупа (n=23) Me, (НК-ВК)	II-B підгрупа (n=30) Me, (НК-ВК)
АлАТ, Од/л	112 (52-171)#	116,15 (90,5-153,75)##	79 (42-93,5)	88 (39,85-110,93)##
АсАТ, Од/л	58 (44-94)	71,4 (48,43-97,98)##	59 (34,8-67)	46,25 (36,2-70)##
ГГТП, Од/л	63 (41,5-89)	65,6 (44,25-86)	46,5 (28,3-56)	42,8 (23,1-61)
ЛФ, Од/л	86 (66-133,5)	116,5(94-139)##	89 (74-111,5)	78 (65,5-102)##
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,7 (9,65-14,9)	13 (10,58-15,2)	12,5 (10,5-14,25)	12,8 (11,13-17)
Загальний білок, г/л	75,4 (74-77,4)	77,7(75,8-79,3)	77,2(73,7-79,35)	76,45(69,75-78)

Примітки: \* – порівняно показники I-A і I-B підгрупи; # – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ( $p < 0,05$ ); ## – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ( $p < 0,05-0,001$ ); \*\* – порівняно показники II-A і II-B підгрупи. Обчислено з використанням коефіцієнту вірогідності (критерій Стьюдента) та хі-квадрата Пірсона з поправкою Йетса.

За результатами статистичного аналізу, оцінюючи зміни ліпідного спектру крові серед всіх обстежених пацієнтів із ХГС, I група хворих із ХГС на фоні IP характеризувалась достовірно вищими рівнями ТГ та зниженими показниками ЛПВЩ у порівнянні із хворими без IP (група контролю): 1,53 (0,95-2,33) проти 1,05 (0,96-1,4) та 1,2 (1,05-1,48) проти 1,45 (1,15-1,75) ммоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ).

При розподілі хворих із ХГС на підгрупи в залежності від генотипу ВГС встановлено, що середні значення сироваткових рівнів ТГ серед хворих I-B підгрупи були незначно вищими в порівнянні із хворими I-A підгрупи, що становили 1,55 (1,12-2,42) проти 1,53 (0,92-2,28) ммоль/л відповідно, але різниця виявилась статистично не істотною. В той час, середні значення сироваткових рівнів ТГ серед хворих I-A підгрупи виявились достовірно вищими порівняно із хворими II-A підгрупи: 1,53 (0,92-2,28) проти 1,13 (0,98-1,54) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Була виявлена статистично значима різниця за середнім рівнем ТГ й між хворими I-B і II-B підгрупи, що склало 1,55 (1,12-2,42) проти 1,04 (0,74-1,28) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). При статистичних обчислюваннях також виявилась статистично істотна різниця за середнім рівнем сироваткових ТГ між хворими II-A та II-B підгрупи, що становило 1,13 (0,98-1,54) проти 1,04 (0,74-1,28) ммоль/л відповідно ( $p = 0,043$ ). Зниження середнього рівня ТГ у хворих II-B підгрупи порівняно із хворими II-A підгрупи контрольної групи ймовірно обумовлено 3 генотипом ВГС, що визначається у 28 (93,3%) хворих цієї підгрупи, який у більшій мірі, ніж інші генотипи ВГС, здатний впливати на ліпідний обмін через комплекс взаємодій між core протеїном HCV та гепатоцитом, що у подальшому може призводити до накопичення ліпідів в печінці і розвитку гепатостеатозу [36, 101, 149].

При оцінці середніх значень вмісту ЛПВЩ в сироватці крові було встановлено, що найнижчі середні значення ЛПВЩ визначались серед пацієнтів I-B підгрупи, як у порівнянні із I-A, так і II-B підгрупою, що склали: 1,14 (1,02-1,2) проти 1,27 (1,11-1,5) та 1,44 (1,15-1,82) ммоль/л відповідно, однак при статистичних розрахунках істотна різниця виявилась лише між хворими I-B і II-B

підгрупи ( $p < 0,001$ ). Також були виявлені статистично істотні відмінності за рівнем ЛПВЩ між I-A та II-A підгрупою: 1,27 (1,11-1,5) проти 1,5 (1,15-1,73) ммоль/л відповідно ( $p = 0,035$ ). В свою чергу, середні значення ЛПВЩ серед пацієнтів II-A та II-B підгрупи не відрізнялись між собою.

Середні значення ЗХ в сироватці крові серед хворих I-A і I-B підгрупи та серед хворих II-A і II-B підгрупи істотно не відрізнялись між собою й становили: 4,72 (4,12-5,25) і 4,65 (3,97-5,3) та 4,5 (4,21-4,92) і 4,16 (4,01-4,69) ммоль/л відповідно. Статистично істотно значимої різниці за середніми значеннями ЗХ не було виявлено і між хворими I-A і II-A підгрупи, хоча середні значення ЗХ у хворих I-A підгрупи були дещо вищими порівняно із хворими II-A підгрупи і становили 4,72 (4,12-5,25) проти 4,5 (4,21-4,92) ммоль/л відповідно. Статистично значима різниця за середніми рівнями ЗХ виявилась між хворими I-B і II-B підгрупи, так у хворих I-B підгрупи середні значення ЗХ були достовірно вищими порівняно із хворими II-B підгрупи, які становили 4,65 (3,97-5,3) проти 4,16 (4,01-4,69) ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Що стосується ЛПНЩ та ЛПДНЩ, статистично істотна різниця за середніми значеннями цих показників визначалась лише між хворими I-B і II-B підгрупи. Так, середні значення ЛПНЩ у хворих II-B підгрупи становили 2,47 (2,33-2,8) ммоль/л, що виявилось достовірно меншим порівняно із показниками I-B підгрупи, де середні рівні ЛПНЩ становили 2,96 (2,29-3,47) ммоль/л ( $p = 0,03$ ). Як зазначалось раніше, статистично значимої різниці за середніми рівнями як ЛПНЩ, так і ЛПДНЩ між I-A і I-B підгрупою та між II-A і II-B, а також між I-A і II-A підгрупою не було виявлено (таблиця 4.3).

**Показники ліпідного спектру крові у хворих ХГС**

Показник, ммоль/л	I-A підгрупа (n=40) Me (НК-ВК)	I-B підгрупа (n=24) Me (НК-ВК)	II-A підгрупи (n=23) Me (НК-ВК)	II-B підгрупи (n=30) Me (НК-ВК)
ЗХ	4,72 (4,12-5,25)	4,65 (3,97-5,3) ##	4,5 (4,21-4,92)	4,16 (4,01-4,69) ##
ТГ	1,53 (0,92-2,28)#	1,55 (1,12-2,42) ##	1,13 (0,98-1,54) **#	1,04(0,74-1,28)**#
ЛПНЩ	2,75 (2,35-3,14)	2,96 (2,29-3,47) ##	2,65 (2,42-3,07)	2,47 (2,33-2,8) ##
ЛПДНЩ	0,42 (0,31-0,49)	0,52 (0,38-0,68) ##	0,41 (0,33-0,6)	0,38 (0,32-0,5) ##
ЛПВЩ	1,27 (1,11-1,5) #	1,14 (1,02-1,2) ##	1,5 (1,15-1,73) #	1,44 (1,15-1,82) ##

Примітки: \* – порівняно показники I-A і I-B підгрупи; # – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ( $p < 0,05$ ); ## – порівняно показники I-B і II-B підгрупи ( $p < 0,05-0,001$ ); \*\* – порівняно показники II-A і II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ). Обчислено з використанням коефіцієнту вірогідності (критерій Стьюдента) та хі-квадрата Пірсона з поправкою Йетса.

Не зважаючи на те, що середні значення показників ліпідного обміну в сироватці крові у хворих I-A і I-B підгрупи практично не відрізнялись, в середині кожної підгрупи практично всі ці показники значно різнилися в залежності від походження IP і носили різнонаправлений характер. Так, у 26 (65%) хворих з IP без MC, кількість яких переважає в I-A підгрупі, середні рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були достовірно нижчими порівняно із 14 (35%) хворими цієї ж підгрупи, де IP діагностували на фоні MC: 4,14 (3,94-5,11) ммоль/л, 1,14 (0,82-2,01) ммоль/л, 2,46 (2,28-2,96) ммоль/л та 0,4 (0,3-0,46) ммоль/л проти 5,24 (4,64-5,52) ммоль/л, 2,22 (1,61-2,36) ммоль/л, 3,17 (2,72-3,3) ммоль/л та 0,62 (0,43-0,77) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05-0,001$ ). В свою чергу, середній рівень ЛПВЩ виявився достовірно вищим у 26 (65%) хворих I-A підгрупи з IP без MC порівняно із 14 (35%) хворими, де IP визначалась на фоні MC, які також входять в I-A підгрупу, та становив 1,43 (1,23-1,67) проти 1,11 (0,99-1,28) ммоль/л

відповідно ( $p < 0,001$ ). У 18 (75%) хворих I-B підгрупи з IP на фоні МС, кількість яких переважає в даній підгрупі, середні рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були, навпаки, достовірно вищими порівняно із 6 (25%) хворими з IP без ознак МС, які також входять в цю підгрупу та становили 5,07 (4,59-5,38), 2,04 (1,32-2,56), 2,99 (2,77-3,56) та 0,56 (0,51-0,73) ммоль/л проти 3,39 (3,23-3,79), 0,95 (0,85-0,98), 2 (1,84-2,3) та 0,34 (0,3-0,35) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05-0,001$ ) (рис. 4.5).

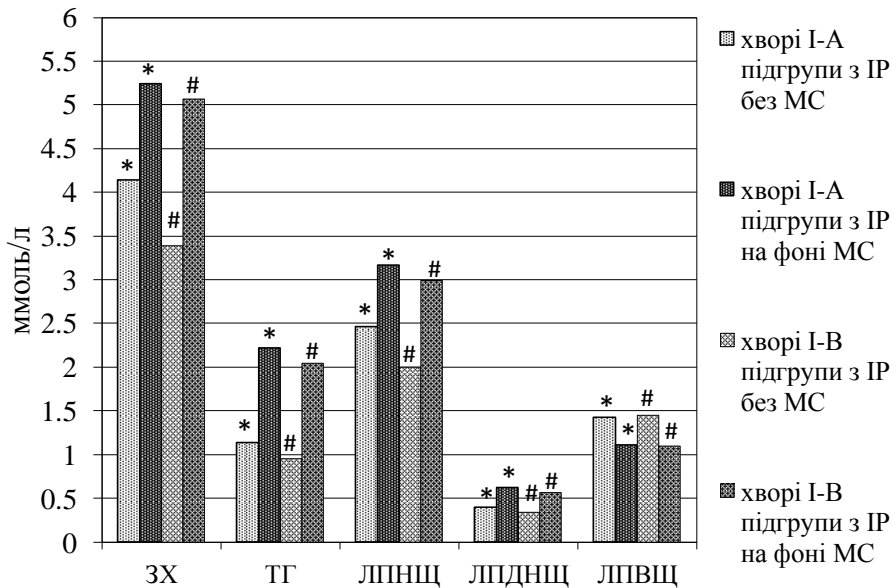


Рис. 4.5 Показники ліпідного обміну у хворих I-A та I-B підгруп в залежності від наявності або відсутності метаболічного синдрому (\*–  $p < 0,001-0,05$  між хворими I-A підгрупи з IP без МС і I-A підгрупи з IP на фоні МС; # –  $p < 0,01-0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP без МС і I-B підгрупи з IP на фоні МС).

Середній рівень ЛПВЩ був достовірно вищим у 6 (25%) хворих з IP без МС і становив 1,45 (1,17-1,84) ммоль/л порівняно із 1,1 (0,94-1,2) ммоль/л, що визначався у 18 (75%) хворих I-B підгрупи з IP на фоні МС ( $p = 0,002$ ).

Знижені середні значення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ у хворих I-A і I-B підгрупи з IP, що діагностувалась без ознак МС порівняно із хворими цих же підгруп з IP, яка діагностувалась в рамках МС швидше за все пов'язані з безпосередньою здатністю самого вірусу ГС викликати порушення метаболізму ліпідів, впливаючи на генні механізми клітин [75, 149-152]. В той же час



підвищені середні значення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та знижені рівні ЛПВЩ, що були характерні для хворих даних підгруп з ІР, що діагностувалась на фоні МС, ймовірно обумовлені переважанням виражених метаболічних порушень у патогенезі дисліпопротеїнемії, що і пояснює розвиток гіперхолестеринемії та змішаної дисліпопротеїнемії (гіпоальфахолестеринемія + гіперхолестеринемія і (або) гіпертригліцеринемія), що є характерним для хворих з МС.

#### 4.3 Порушення вуглеводного обміну у хворих з хронічним гепатитом С

В результаті проведених досліджень виявлено, що у хворих з ХГС на фоні ІР вміст глюкози, інсуліну в сироватці крові виявились достовірно вищими порівняно із хворими з ХГС без ІР. Так вміст глюкози становив 5,05 (4,36-5,64) ммоль/л в І групі порівняно із 4,4 (4,2-4,9) ммоль/л в ІІ групі ( $p < 0,001$ ). Вміст інсуліну в сироватці крові хворих І групи (основної) був на 99,85% вищим у порівнянні із хворими ІІ (контрольної) групи: 15,75 (14,04-18) мкОд/мл проти 7,8 (6,5-9,76) мкОд/мл відповідно ( $p < 0,001$ ). Середнє значення НОМА-ІР в І групі було достовірно вищим порівняно із ІІ групою і становило 3,41 (2,94-4,12) проти 1,53 (1,26-2,06), ( $p < 0,0001$ ). Як зазначалось раніше, ІР діагностували при індексі НОМА  $> 2,7$  (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

#### Показники вмісту глюкози, інсуліну сироватки крові та НОМА-ІР у хворих І (основної) і ІІ (контрольної) групи

Показник	I (основна) група (n=64)	II (контрольна) група (n=53)	p*
	Me (НК-ВК)	Me (НК-ВК)	
Глюкоза, ммоль/л	5,05 (4,36-5,64)	4,4 (4,2-4,9)	<0,001
Інсулін, мкОд/мл	15,75 (14,04-18)	7,8 (6,5-9,76)	<0,0001
НОМА-ІР	3,41 (2,94-4,12)	1,53 (1,26-2,06)	<0,0001

Примітка. p\* – обчислено з використанням коефіцієнту вірогідності (критерій Стьюдента).

При оцінці вуглеводного обміну було встановлено, що існують відмінності за показниками вмісту сироваткової глюкози, інсуліну та показника НОМА-IR серед пацієнтів I та II групи при інфікуванні різними генотипами. Так, середній вміст глюкози серед пацієнтів I групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (I-A підгрупа) становив 4,6 (4,2-5,1) ммоль/л, що виявилось істотно меншим порівняно із пацієнтами I групи, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС (I-B підгрупа), де середній вміст глюкози становив 5,36 (5,08-5,81) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та більшим, ніж у пацієнтів II групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (II-A підгрупа), де середній вміст глюкози становив 4,34 (4,2-4,82) ммоль/л, але різниця була статистично не істотною, хоча й наближалась до статистично значимої ( $p = 0,052$ ). Статистично істотно значимою виявилась різниця за вмістом глюкози між пацієнтами I групи, інфікованими 2/3 генотипом ВГС (I-B підгрупа) та пацієнтами II групи, які також інфіковані 2/3 генотипом ВГС (II-B підгрупи), де середній вміст глюкози становив 5,36 (5,08-5,81) проти 4,5 (4,2-4,98) ммоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ). Середні значення глюкози сироватки крові серед пацієнтів II групи, інфікованих 2/3 генотипом (II-B підгрупа) були дещо вищими, ніж у пацієнтів II групи, інфікованих 1 генотипом (II-A підгрупа), але різниця виявилась статистично не значимою: 4,5 (4,2-4,98) проти 4,34 (4,2-4,82) ммоль/л відповідно.

Середні значення сироваткового інсуліну серед пацієнтів I групи інфікованих 1 генотипом ВГС (I-A підгрупа) практично не відрізнялись від пацієнтів цієї ж групи, інфікованих 2/3 генотипом вірусу (I-B підгрупа) і становили 15,75 (14,4-17,55) і 15,7 (13,67-18,85) мкОд/мл відповідно. В свою чергу, середні значення інсуліну у пацієнтів I групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (I-A підгрупа), становили, як зазначалось раніше 15,75 (14,4-17,55) мкОд/мл і виявились статистично істотно вищими, ніж у пацієнтів II групи з відповідним генотипом (II-A підгрупа), де середні значення сироваткового інсуліну становили 8,8 (7,33-11,6) мкОд/мл ( $p < 0,001$ ). Також статистично значимою виявилась різниця за вмістом сироваткового інсуліну між пацієнтами I групи з 2/3 генотипом ВГС (I-B підгрупи) та пацієнтами II групи з аналогічним генотипом вірусу (II-B підгрупа), що становило 15,7 (13,67-18,85) проти 7,3 (6,41-8,95) мкОд/мл

відповідно ( $p < 0,001$ ). Відмінності між пацієнтами II групи інфікованих 1 (II-A підгрупа) та 2/3 генотипом ВГС (II-B підгрупа) за вмістом інсуліну виявились статистично не істотними і становили 8,8 (7,33-11,6) та 7,3 (6,41-8,95) мкОд/л відповідно, але мали тенденцію до того, щоб бути істотними ( $p = 0,052$ ).

Значення показника НОМА-IR у пацієнтів I-B підгрупи були вищими порівняно із пацієнтами I-A підгрупи і становили 3,66 (3,34-4,23) проти 3,24 (2,74-3,95), але різниця виявилась статистично не значимою. Дещо вищі значення показника НОМА-IR у пацієнтів I-B підгрупи, швидше за все пов'язані із переважанням у цій підгрупі хворих з IP, що розвинулась на фоні метаболічного синдрому. Також не було виявлено статистично значимої різниці за значенням показника НОМА-IR між пацієнтами II-A та II-B підгрупи, хоча у пацієнтів II-A підгрупи значення НОМА-IR було дещо вищим і становило 1,88 (1,39-2,26) порівняно із 1,47 (1,23-1,85) відповідно. Саме за значенням показника НОМА-IR відбувався розподіл всіх хворих з ХГС на дві основні групи, I (основну), куди увійшли хворі з IP (НОМА-IR  $\geq 2,7$ ) та II (контрольну), куди увійшли хворі без IP (НОМА-IR  $< 2,7$ ), які у подальшому були розділені на відповідні підгрупи в залежності від генотипу ВГС. Відповідно до цього, значення НОМА-IR у хворих I-A та I-B підгрупи було статистично істотно вищим порівняно із хворими II-A та II-B підгрупи: 3,24 (2,74-3,95) та 3,66 (3,34-4,23) проти 1,88 (1,39-2,26) та 1,47 (1,23-1,85) відповідно ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.5).

Не зважаючи на те, що у хворих I-A та I-B підгрупи середні значення показників вуглеводного обміну, крім середнього вмісту глюкози, статистично не відрізнялись між собою, однак при розподілі хворих обох підгруп в залежності від особливостей IP, середній вміст глюкози й значення показника НОМА-IR значно відрізнялись і залежали від особливостей IP. Так, у 26 хворих I-A підгрупи, що становили 65,0% від загальної кількості хворих, які увійшли у цю підгрупу, IP виявлялась без основних ознак МС, середні значення глюкози та НОМА-IR становили 4,33 (4,15-5,04) та 2,99 (2,7-3,28) ммоль/л відповідно, що було статистично істотно меншим порівняно із 14 хворими, які також входять у I-A підгрупу і становили відповідно 35% від загальної кількості хворих, де середній

вміст глюкози та значення НОМА-ІR склали 5,8 (4,68-6,38) ммоль/л та 4,06 (3,31-4,64) ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.5

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

Показник	Хворі на ХГС			
	І група		ІІ група	
	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-ІR	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 ( $p < 0,001$ ); ## – порівняно показники І-В і ІІ-В підгрупи ( $p < 0,01-0,001$ ); \*\* – порівняно показники ІІ-А і ІІ-В підгрупи. Обчислено з використанням коефіцієнту вірогідності (критерій Стюдента) та хі-квадрата Пірсона.

Однак, статистично істотної різниці за середнім значенням сироваткового інсуліну між зазначеними хворими не було виявлено, не дивлячись на те, що у 14 (35%) хворих з ІР, яка розвинулась на фоні МС, середні значення інсуліну були дещо вищими і становили 16,55 (14,56-18) проти 15,1 (14,42-16,86) мкОд/мл відповідно. В свою чергу, у 18 хворих І-В підгрупи, які становлять 75,0% від загальної кількості хворих цієї підгрупи середній вміст глюкози та значення

НОМА-IR були статистично істотно вищими, ніж у 6 хворих, що становили, лише 25% від загальної кількості хворих I-B підгрупи і склали 5,48 (5,2-5,94) та 3,85 (3,62-4,36) ммоль/л проти 4,5 (4,18-5,2) та 2,96 (2,89-3,31) ммоль/л відповідно ( $p < 0,05$ ). Не зважаючи на те, що середній рівень інсуліну був вищим у 18 (75,0%) хворих I-B підгрупи з IP, що розвинулась на фоні МС, порівняно із 6 (25,0%) хворими з IP, яка визначалась без ознак МС, що становило 16,25 (13,62-19,04) проти 15,05 (14,13-17,45) мкОд/мл відповідно, але при статистичних розрахунках різниця була статистично не істотною (рис. 4.6).

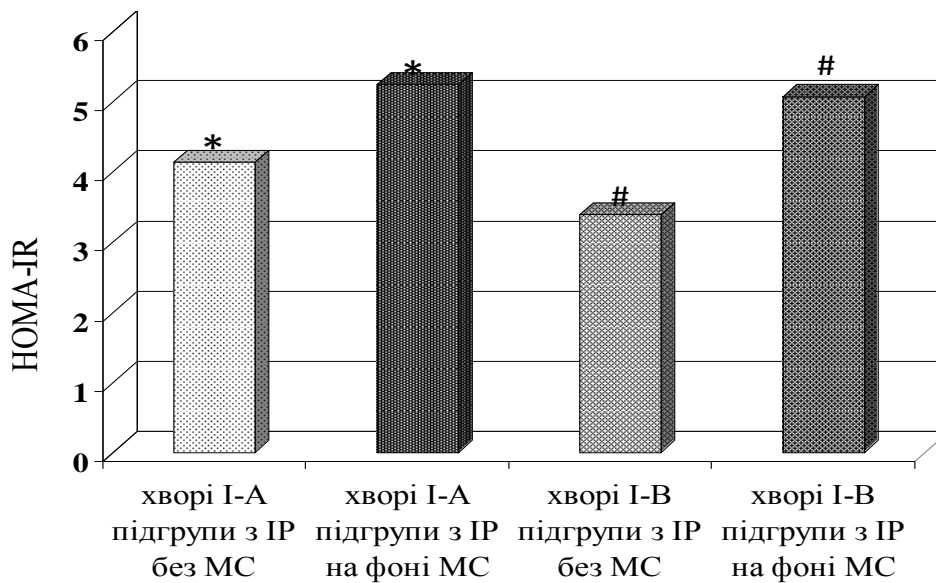


Рис. 4.6. Середні значення НОМА-IR у хворих I-A та I-B підгрупи в залежності від наявності або відсутності МС (\* –  $p < 0,001$  між хворими I-A підгрупи з IP без МС і I-A підгрупи з IP на фоні МС; # –  $p < 0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP без МС і I-B підгрупи з IP на фоні МС).

Відсутність різниці за рівнем сироваткового інсуліну між хворими з IP без ознак МС та хворими з IP на фоні МС обох підгруп з найбільшою ймовірністю пов'язана зі здатністю вірусу гепатиту С напряму втручатись в інсуліновий сигнальний каскад й викликати IP за відсутності метаболічних розладів, тобто, стимулювати розвиток вірус-індукованої IP у хворих з ХГС, особливо це стосується 1 генотипу ВГС, що узгоджується з даними літератури [6, 8, 11, 13, 14, 21, 27, 52, 54, 75, 76, 78]. В свою чергу, у хворих обох підгруп з IP, яка

розвинулась на фоні МС, відмічається підвищений рівень як глюкози, так і інсуліну, що вказує на переважання впливу метаболічного синдрому на розвиток ІР у даної категорії пацієнтів, аніж безпосереднього впливу вірусу, який, в свою чергу, сприяє розвитку більш вираженій ІР, ніж у хворих з вірус-індукованою ІР, що відображається в істотно більш високих значеннях НОМА-ІР.

#### 4.4. Резюме

Аналізуючи дані лабораторного обстеження хворих у дослідних групах можна зробити наступні заключення.

За основними параметрами гемограми відмінності між підгрупами були статистично не істотними, окрім значення ШОЕ, яке було статистично істотно відмінним між підгрупою І-А і підгрупою ІІ-А ( $p < 0,05$ ), між І-В підгрупою і ІІ-В підгрупою ( $p < 0,001$ ) та між І-В підгрупою і І-А підгрупою ( $p < 0,05$ ). Більш високе середнє значення ШОЕ у хворих І-В підгрупи порівняно із хворими І-А підгрупи може свідчити про більш виражений прозапальний статус у пацієнтів із ХГС з ІР на фоні МС, кількість яких значно переважала в І-В підгрупі.

У хворих з ХГС на фоні ІР захворювання характеризувалось вищими показниками синдрому цитолізу порівняно з хворими з ХГС без ІР ( $p < 0,001$ ). Середній рівень активності АлАТ та АсАТ в сироватці крові у хворих з ХГС на фоні ІР виявився вищим, ніж у хворих з ХГС без ІР ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів І групи нормальний рівень активності АлАТ визначався рідше, ніж у пацієнтів ІІ групи, але різниця виявилась статистично не істотною, хоч і наближалась до статистично значимої ( $p = 0,053$ ). В свою чергу, у хворих І групи нормальна активність АсАТ в сироватці крові визначалась в 2 рази рідше в порівнянні із пацієнтами ІІ групи ( $p = 0,011$ ). Також, пацієнти І групи характеризувались частішим виявленням підвищення ЛФ ( $p < 0,01$ ) та ГГТП ( $p < 0,001$ ) та вищими рівнями зазначених біохімічних показників у порівнянні із хворими ІІ групи ( $p < 0,01-0,05$ ). За середніми рівнями і частотою виявлення підвищених рівнів загального білірубину і загального білку групи достовірно не відрізнялись між собою.

За біохімічною картиною захворювання хворі I-A підгрупи відрізнялись від хворих II-A підгрупи лише за середніми рівнями активності АлАТ ( $p < 0,05$ ) та частотою виявлення підвищених рівнів ЛФ в сироватці крові ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, хворі I-B підгрупи характеризувались більш вираженими лабораторними змінами біохімічних показників крові порівняно із хворими II-B підгрупи. Так, у хворих I-B підгрупи середній рівень активності АлАТ, АсАТ та ЛФ був істотно вищим порівняно із хворими II-B підгрупи ( $p < 0,001-0,05$ ). Також у хворих I-B підгрупи достовірно частіше, ніж у хворих II-B підгрупи виявляли підвищені рівні АсАТ, ЛФ та ГГТП ( $p < 0,01-0,05$ ). Статистично істотної різниці за середніми рівнями і частотою виявлення підвищених рівнів зазначених біохімічних показників між іншими підгрупами не було встановлено.

Однак, не дивлячись на відсутність статистично значимої різниці за середніми значеннями основних біохімічних показників крові між хворими I-A і I-B підгрупи, в середині кожної підгрупи ці показники значно різнилися і залежали від походження ІР. Таким чином, у 65,0% хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою ІР середні значення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТП були істотно меншими порівняно із 35,0% хворих цієї ж підгрупи з ІР метаболічного генезу ( $p < 0,05-0,001$ ). В I-B підгрупі, навпаки, у 75,0% хворих з ІР метаболічного генезу середні значення ЛФ і ГГТП виявились істотно вищими, ніж у 25% хворих цієї ж самої підгрупи ( $p = 0,048$ ;  $p < 0,05$ ). Середні рівні активності АлАТ і АсАТ хоч і були вищі у хворих I-B підгрупи з ІР метаболічного генезу порівняно із хворими цієї ж підгрупи з ІР, яка розвинулась без ознак МС, але при статистичних розрахунках різниця виявилась статистично не істотною, що ймовірно було пов'язано з малою кількістю хворих з вірус-індукованою ІР у I-B підгрупі.

Як з'ясувалось, лабораторні зміни у хворих обох підгруп з ІР залежали від природи самої ІР, а не від генотипу ВГС. Так, в I-A підгрупі значно переважали хворі з ІР, яка визначалась без ознак МС. З найбільшою ймовірністю, зазначена ІР розвинулась внаслідок здатності ВГС, переважно 1 генотипу, напряму втручатись в інсуліновий сигнальний каскад, призводячи до розвитку вірус-індукованої ІР, що за своїм клініко-лабораторним перебігом незначно відрізняється від хворих з

I генотипом ВГС без ІР. Однак, статистично істотно вищій середній рівень активності АЛАТ у хворих I-A підгрупи порівняно із хворими II-A підгрупи, скоріш за все пов'язаний з більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР. В свою чергу, у I-B підгрупі суттєво переважали хворі з ІР, що асоційована з МС, що й обумовило більш виражений цитолітичний синдром та інші зміни біохімічних показників внаслідок поєднаного ураження печінки: вплив вірусу ГС у поєднанні із розвитком ІР метаболічного генезу й інших компонентів МС.

Оцінюючи зміни ліпідного спектру крові серед усіх пацієнтів із ХГС, хворі I групи із ХГС на фоні ІР характеризувались достовірно вищими рівнями ТГ та зниженими показниками ЛПВЩ у порівнянні із хворими без ІР (група контролю) ( $p < 0,001$ ). При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу вірусу ГС, була встановлена статистично істотно значима різниця за середніми рівнями ТГ між I-A і II-A підгрупою та між I-B і II-B підгрупою ( $p < 0,05$ ), а також між II-A і II-B підгрупою ( $p = 0,043$ ). Зниження середнього рівня ТГ у хворих II-B підгрупи порівняно із хворими II-A підгрупи, ймовірно обумовлено 3 генотипом ВГС, що визначався у 96,7% хворих цієї підгрупи, який у більшій мірі, ніж інші генотипи ВГС здатний впливати на ліпідний обмін через комплекс взаємодій між core протеїном HCV та гепатоцитом, що у подальшому може призводити до накопичення ліпідів в печінці і розвитку гепатостеатозу.

За середніми значеннями ЛПВЩ в сироватці крові істотна різниця виявилась між I-A і II-A підгрупою ( $p = 0,035$ ) та I-B і II-B підгрупою ( $p < 0,001$ ). Статистично значима різниця за середніми значеннями ЗХ була виявлена лише між I-B і II-B підгрупою ( $p < 0,05$ ). Що стосується ЛПНЩ та ЛПДНЩ, статистично істотна різниця за середніми значеннями цих показників визначалась також між хворими I-B і II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ).

У хворих з ХГС на фоні ІР зміни показників ліпідного обміну в середині обох підгруп значно різнилися і носили різнонаправлений характер в залежності від природи ІР. Так, у хворих обох підгруп з вірус-індукованою ІР, кількість яких переважала в I-A підгрупі, середні рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були



достовірно нижчими, а ЛПВЩ істотно вищими порівняно із хворими з ІР метаболічного генезу, кількість яких, навпаки, переважала в І-В підгрупі ( $p < 0,05-0,001$ ). Знижені середні значення ЗХ, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ у хворих І-А і І-В підгрупи з вірус-індукованою ІР порівняно із хворими цих же підгруп з ІР метаболічного походження, скоріш за все пов'язані з безпосередньою здатністю самого вірусу ВГС викликати порушення метаболізму ліпідів, впливаючи на генні механізми клітин. В той же час у пацієнтів обох підгруп з ІР метаболічного генезу зміни ліпідного обміну, ймовірно, обумовлені переважанням виражених метаболічних порушень.

При оцінці порушень вуглеводного обміну у хворих з ХГС фоні ІР встановлено, що вміст глюкози, інсуліну в сироватці крові і відповідно НОМА-ІР були достовірно вищими порівняно із хворими з ХГС без ІР ( $p < 0,001$ ). При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу ВГС було встановлено статистично істотну різницю за вмістом глюкози між І-А і І-В підгрупою ( $p < 0,05$ ) та між хворими І-В і ІІ-В підгрупи ( $p < 0,01$ ). Наявність істотної різниці між І-А і І-В підгрупою та відсутність достовірної різниці за рівнем глюкози між І-А і ІІ-А підгрупою можна пояснити значним переважанням в І-А підгрупі хворих з вірус-індукованою ІР, що розвивається без ознак МС і 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 відповідно ( $p < 0,05-0,001$ ). Хворі І-А і І-В підгрупи за середніми значеннями інсуліну і НОМА-ІР між собою істотно не відрізнялись. Однак, в середині обох підгруп у хворих з вірус-індукованою ІР, кількість яких значно переважала, саме в І-А підгрупі середній вміст глюкози і НОМА-ІР були істотно меншими, ніж у хворих з ІР метаболічного походження, кількість яких переважала в І-В підгрупі ( $p < 0,0001$ ). В свою чергу, середні рівні інсуліну в середині обох підгруп істотно не відрізнялись між хворими з вірус-індукованою ІР та хворими з ІР метаболічного генезу, що скоріш за все пов'язано зі здатністю ВГС напряму втручатись в інсуліновий сигнальний каскад й викликати розвиток ІР за відсутності метаболічних розладів, особливо це стосується 1 генотипу ВГС.

В свою чергу, у хворих обох підгруп з ІР, яка розвинулась на фоні МС, підвищений рівень як глюкози, так і інсуліну може вказувати на переважання впливу метаболічного синдрому на розвиток ІР у даної категорії пацієнтів, аніж безпосереднього впливу вірусу, який в свою чергу, сприяє розвитку більш вираженій ІР, ніж у хворих з вірус-індукованою ІР, що і відображається у істотно більш високих значеннях НОМА-ІР.

### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу**

1. [REDACTED] 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).*

2. Кулеш О. В. Перебіг хронічного гепатиту С на фоні інсулінорезистентності в залежності від наявності або відсутності метаболічних розладів / О. В. Кулеш // Гепатологія. – 2013. – № (22). – С.43–48. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).*

## РОЗДІЛ 5.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ УЗД ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

#### 5.1. Дані УЗД хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності та без неї

Всім хворим, що увійшли у дослідження проводилось комплексне УЗД органів черевної порожнини в 2D та 3D+PD режимі. Здійснювалась оцінка розмірів печінки – передньо-задній розмір правої та лівої долі, однорідності паренхіми, розмірів ворітної та селезінкової вени, оцінка середньої лінійної швидкості порталного кровотоку, лінійних розмірів та площі селезінки, стану підшлункової залози та жовчного міхура, оцінка наявності та вираженості гепатолієнального синдрому, а також за допомогою 3D+PD режиму здійснювалась оцінка показників мікроциркуляції, середньої акустичної щільності паренхіми печінки, оцінка перепортальних просторів, вираженість і поширеність фіброзу, а також, наявність ознак стеатозу печінки.

При оцінці розмірів печінки за даними УЗД в 2D-режимі встановлено, що серед пацієнтів I групи гепатомегалія відзначалась у 58 (90,6%) пацієнтів та у 35 (66,0%) хворих II групи ( $p=0,047$ ). У хворих I групи з ХГС на фоні IP передньо-задній розмір правої долі печінки був достовірно більшим, ніж у хворих II групи: 16,4 (15,23-17,5) см та 14,85 (14,48-16,43) см відповідно ( $p=0,01$ ). Також була достовірною різниця в розмірах лівої долі печінки в обох групах, що становила: 8,7 (7,5-8,4) см та 7,8 (7,5-8,4) см відповідно у I та II групах ( $p=0,01$ ). Таким чином більш виражена гепатомегалія властива хворим із ХГС, який перебігає на фоні IP.

При оцінці розмірів селезінки спленомегалія в 1,8 рази частіше виявлялась серед пацієнтів I групи в порівнянні із пацієнтами II групи: у 32 (50,0%) та у 15 (28,3%) хворих відповідно ( $p=0,02$ ).

Середні значення площі селезінки були більшими серед хворих I групи в порівнянні із хворими II групи та склали відповідно: 83 (70,0-94,0) см та 71 (61-78,0) см ( $p=0,001$ ).

Серед пацієнтів I групи більш вираженими були ознаки портальної гіпертензії. Так, середні розміри ворітної вени серед хворих I групи становили 1,45 (1,36-1,57) см проти 1,38 (1,3-1,47) см у хворих II групи ( $p=0,001$ ).

Середні значення розмірів селезінкової вени також були більшими у хворих I групи в порівнянні із II групою контролю: 0,85 (0,78-0,93) см проти 0,78 (0,7-0,84) см ( $p=0,001$ ). При оцінці значень середньої лінійної швидкості портального кровотоку (СЛШПК) було встановлено, що вона була істотно нижчою серед хворих I групи, з ХГС на фоні ІР, у порівнянні із хворими II групи без ІР, що склали: 12,2 (11,2-12,6) см/с та 12,7 (12,2-13,7) см/с відповідно ( $p<0,05$ ).

Розширення ворітної вени зустрічалось у 46 (71,9%) хворих I групи та у 28 (52,8%) хворих II групи, але при статистичних розрахунках різниця виявилась статистично не значимою, хоча і мала тенденцію до того, щоб бути істотною ( $p=0,053$ ). Розширення селезінкової вени також частіше зустрічалось серед хворих I групи – у 26 (40,6%) в порівнянні із хворими II групи – у 11 (22,4%) хворих.

Серед хворих I групи частіше виявлялись дифузні зміни підшлункової залози: у 26 (40,6%) хворих проти 8 (15,0%) хворих II групи ( $p=0,004$ ).

Хронічний холецистит і холестероз жовчного міхура також частіше визначався серед пацієнтів I групи порівняно із пацієнтами II групи, але різниця була статистично не значимою (табл. 5.1).

Таким чином, для хворих з ХГС на фоні ІР характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих I групи були гепато- та спленомегаля, були більш вираженими ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК), частішими були зміни зі сторони підшлункової залози та жовчного міхура.

**Показники 2D-візуалізації хворих на ХГС  
в залежності від наявності чи відсутності ІР**

Показники 2D-режиму	I група ХГС на фоні ІР (n=64)	II група ХГС без ІР (n=53)	p
Збільшення передньо-заднього розміру печінки:			
Правої долі (n=14 см)	58 (90,6%)	35 (66,0%)	0,01*
Лівої долі (n=7 см)	57 (89,0%)	34(70,8%)	0,01*
Збільшення площі селезінки (n=75 см <sup>2</sup> )	32 (50,0%)	15 (28,3%)	0,02
Розширення v. portae (n=1,3 см)	46 (71,9%)	28 (52,8%)	0,053
Розширення v. lienalis (n=0,7 см)	26 (40,6%)	12 (22,6%)	0,061
Дифузні зміни підшлункової залози	26 (40,6%)	8 (15,0%)	0,004
Хронічний холецистит	19 (29,7%)	8 (15,0%)	0,100
Холестероз жовчного міхура	7 (10,9%)	1 (1,9%)	0,1

Примітки: оцінено за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона з поправкою Йетса; \* – обчислено за допомогою точного критерію Фішера.

**5.2. Дані УЗД хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому**

Оцінюючи частоту виявлення ехопатології у хворих з ХГС на фоні ІР та без, в залежності від генотипу вірусу ГС встановлено, що збільшення розмірів печінки зустрічалось рідше у хворих II-A підгрупи, де визначалось у 16 (69,6%) хворих порівняно з 35 (87,5%) хворими I-A підгрупи, та частіше ніж у хворих II-B підгрупи, де гепатомегалія діагностувалась у 19 (63,3%) хворих, однак різниця частоти виявлення гепатомегалії між зазначеними підгрупами була статистично незначимою. Також, статистично не істотною була різниця за частотою виявлення гепатомегалії між хворими I-A і I-B підгрупи, що становило: 35 (87,5%) проти 23 (95,8%) хворих відповідно. В свою чергу, у хворих I-B підгрупи істотно частіше

визначалось збільшення розмірів печінки порівняно із хворими II-B підгрупи: 23 (95,8%) проти 19 (63,3%) хворих відповідно ( $p < 0,05$ ). Середні значення передньо-заднього розміру правої та лівої долі були істотно вищими серед хворих I-A підгрупи порівняно із хворими II-A підгрупи та серед хворих I-B підгрупи порівняно із хворими II-B підгрупи ( $p < 0,05-0,001$ ). Значення передньо-заднього розміру правої долі печінки для I-A підгрупи становили 16,3 (14,93-17,3) см проти 14,9 (14,5-16,8) см для II-A підгрупи ( $p < 0,05$ ) та 17,1 (16,2-17,5) см для I-B підгрупи, проти 14,8 (14,3-15,5) см, для II-B підгрупи ( $p < 0,001$ ). Середні значення передньо-заднього розміру лівої долі печінки склали: 8,65 (7,7-9,2) см для I-A підгрупи проти 7,6 (7,4-8,7) см, для II-A підгрупи ( $p = 0,03$ ) та 8,7 (7,95-9,1) см у хворих I-B підгрупи порівняно із 7,6 (7,4-8,7) см у хворих II-B підгрупи ( $p = 0,002$ ). Підгрупи I-A і I-B та II-A і II-B істотно не відрізнялись між собою за розмірами правої та лівої долі печінки. Збільшену в розмірах селезінку виявляли у 7 (30,4%) хворих II-A підгрупи, що виявилось рідшим, але статистично не істотним, порівняно із 18 (45,0%) хворими I-A підгрупи, та незначно частішим, але також статистично не значимим порівняно із II-B підгрупою, де спленомегалія визначалась у 8 (26,7%) хворих, що в свою чергу було достовірно меншим, ніж у хворих I-B підгрупи, де збільшену в розмірах селезінку виявляли у 14 (58,3%) хворих ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.2).

Хворі I-A та I-B підгрупи суттєво не відрізнялись між собою за частотою виявлення спленомегалії. Середні значення площі селезінки становили 72 (58-80)  $\text{см}^2$  у хворих II-A підгрупи, що було меншим, але статистично не істотним порівняно із хворими I-A підгрупи, де середні значення площі селезінки становили 85 (74-95)  $\text{см}^2$  ( $p = 0,06$ ) і практично не відрізнялись від хворих II-B підгрупи, де середні значення площі селезінки становили 71 (66,25-77,25)  $\text{см}^2$ . В свою чергу, у хворих II-B підгрупи середні значення площі селезінки були достовірно істотно меншими порівняно із хворими I-B підгрупи і становили 71 (66,25-77,25)  $\text{см}^2$  проти 81,5 (70-87,25)  $\text{см}^2$  відповідно ( $p < 0,01$ ). Пацієнти I-A та I-B підгрупи достовірно не відрізнялись між собою за середніми значеннями площі селезінки ( $p = 0,96$ ).

**Частота виявлення ехопатології при 2D-візуалізації у хворих  
на ХГС з ІР та без в залежності від генотипу вірусу ГС**

Показники 2D- режиму	I-A підгрупа (n=40)	I-B підгрупа (n=24)	II-A підгрупа (n=23)	II-B підгрупа (n=30)
Збільшення передньо- заднього розміру печінки (права доля (n=14 см), ліва доля (n=7 см))	35 (87,5%)	23 (95,8%)##	16 (69,6%)	19 (63,3%)##
Збільшення площі селезінки (n=75 см <sup>2</sup> )	18 (45,0%)	14 (58,3%)##	7 (30,4%)	8 (26,7%)##
Розширення v. portae (n=1,3 см)	27 (67,5%)	19 (79,2%)	13 (56,5%)	15 (50,0%)
Розширення v. lienalis (n=0,8 см)	15 (37,5%)	11 (45,8%)	5 (21,7%)	7 (23,3%)
Дифузні зміни підшлункової залози	13 (32,5%)	13 (54,2%)##	5 (21,7%)	3 (10,0%)##
Хронічний холецистит	10 (25,0%)	9 (37,5%)	4 (17,4%)	4 (13,3%)
Холестероз жовчного міхура	3 (7,5%)	4 (16,7%)##	1 (4,3%)	0##

Примітки: \* – порівняно показники I-A і I-B підгрупи; # – порівняно показники I-A і II-A підгрупи; ## – порівняно показники I-B і II-B підгрупи (p<0,05-0,01); \*\* – порівняно показники II-A і II-B підгрупи. Оцінено за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона з поправкою Йетса та точного критерію Фішера.

Показники середньої лінійної швидкості портального кровотоку, що реєструвались під час проведення колірної доплерографії, були дещо нижчими серед хворих I-A підгрупи в порівнянні із II-A підгрупою і становили 12

(11,2-12,3) проти 12,65 (11,9-13,1) см/с, але різниця виявилась статистично не істотною. Значення СЛШПК також істотно не відрізнялись між I-A і I-B підгрупою ( $p=0,289$ ) та між II-A і II-B підгрупою ( $p=0,399$ ). Показники СЛШПК виявились статистично істотно меншими у хворих I-B підгрупи і становили 12,2 (11,13-12,8) см/с порівняно із хворими II-B підгрупи, де СЛШПК становила 12,9 (12,53-14,86) см/с ( $p=0,005$ ) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Середні значення показників УЗД в 2D режимі у хворих ХГС різних підгруп в залежності від генотипу вірусу ГС**

Показники	I-A підгрупа (n=40)	I-B підгрупа (n=24)	II-A підгрупа (n=23)	II-B підгрупа (n=30)
Передньо-задній розмір правої долі печінки (см)	16,3 # (14,93-17,3)	17,1 ## (16,2-17,5)	14,9 # (14,5-16,8)	14,8 ## (14,3-15,5)
Передньо-задній розмір лівої долі печінки (см)	8,65 # (7,7-9,2)	8,7## (7,95-9,1)	7,6 # (7,4-8,7)	7,6 ## (7,4-8,7)
Площа селезінки (см <sup>2</sup> )	85 (74-95)	81,5 ## (70-87,25)	72 (58-80)	71 ## (66,25-77,25)
Середня лінійна швидкість порталного кровотоку (см/с).	12 (11,2-12,3)	12,2 ## (11,13-12,8)	12,65 (11,9-13,1)	12,9 ## (12,53-14,86)

Примітки: \* – порівняно показники I-A і I-B підгрупи; # – порівняно показники I-A і II-A підгрупи ( $p<0,05$ ); ## – порівняно показники I-B і II-B підгруп ( $p<0,05-0,001$ ); \*\* – порівняно показники II-A і II-B підгрупи. Для порівняння груп було застосовано однофакторний дисперсійний аналіз з наступним застосуванням методу множинних порівнянь Тьюки.



Розширення ворітної вени частіше зустрічалось у хворих I-B підгрупи порівняно із хворими II-B підгрупи, 19 (79,2%) проти 15 (50,0%) відповідно, але різниця виявилась статистично не значимою, хоча і наближалась до того, щоб бути істотною ( $p=0,053$ ). У хворих II-A підгрупи розширення ворітної вени зустрічалось рідше, ніж у хворих I-A і виявлялось у 13 (56,5%) порівняно із 27 (67,5%) хворими I-A підгрупи та частіше, ніж у хворих II-B підгрупи, де розширення ворітної вени діагностували у 15 (50,0%) хворих, але різниці були, також статистично не значимими. Між хворими I-A і I-B підгрупи статистично істотної різниці за частотою виявлення розширення ворітної вени також не встановлено. Для пацієнтів I-A підгрупи характерним було більш виражене розширення ворітної вени в порівнянні із пацієнтами II-A підгрупи, що становило 1,45 (1,37-1,56) проти 1,35 (1,29-1,5) см відповідно, однак при статистичних розрахунках суттєвої різниці за цим параметром між зазначеними підгрупами не виявлено ( $p=0,07$ ). Хворі I-A і I-B та II-A і II-B підгрупи також статистично істотно не відрізнялись за цим параметром. Лише у хворих I-B підгрупи діагностували достовірно більш виражене розширення ворітної вени порівняно із хворими II-B підгрупи: 1,4 (1,36-1,58) проти 1,38 (1,31-1,44) см відповідно ( $p=0,01$ ). Також, пацієнти I-B підгрупи характеризувались більш вираженим розширенням селезінкової вени порівняно із пацієнтами II-B підгрупи, що становило 0,85 (0,8-0,94) проти 0,78 (0,7-0,8) см відповідно ( $p=0,001$ ). В той час, між хворими I-A і II-A підгрупи, між хворими II-A і II-B підгрупи та між хворими I-B і I-A підгрупи статистично істотної різниці за цим параметром не виявлено. Розширення селезінкової вени виявлялось у 15 (37,5%) хворих I-A підгрупи, що було частіше, але не істотно порівняно із 5 (21,7%) хворими II-A підгрупи ( $p=0,311$ ). Також не було виявлено статистично значимої різниці за частотою виявлення розширення селезінкової вени між хворими I-B і II-B підгрупи ( $p=0,146$ ), між хворими I-B і I-A підгрупи ( $p=0,693$ ) та між хворими II-A і II-B підгрупи ( $p=0,851$ ). Таким чином більш виражені ознаки портальної гіпертензії були характерними для хворих I-B підгрупи порівняно із хворими II-B підгрупи. Хворі I-A і II-A підгрупи статистично не відрізнялись між собою за цими

ознаками, крім передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки, які були істотно більшими у хворих I-A підгрупи.

Дифузні зміни підшлункової залози у вигляді підвищення ехогенності, «розмитості» паренхіми залози, наявності гіперехогенних лінійних включень (фіброзні розростання), нерівності, зазубреності контурів залози частіше діагностувались у хворих I-B підгрупи порівняно із хворими II-B підгрупи і визначались у 13 (54,2%) хворих I-B підгрупи порівняно з 3 (10,0%) хворих II-B підгрупи ( $p < 0,01$ ). У хворих II-A підгрупи дифузні зміни підшлункової залози діагностувались у 5 (21,7%) хворих, що виявилось меншим, але статистично не істотним порівняно із хворими I-A підгрупи, де дифузні зміни підшлункової залози визначались у 13 (32,5%) хворих і дещо більшим, але також статистично не значимим порівняно із 3 (10,0%) хворими II-B підгрупи.

Уз-ознаки хронічного холециститу, такі як потовщення стінок, зміни розміру та вмісту жовчного міхура, виявлялись у 4 (17,4%) хворих в II-A підгрупі, що було меншим, але статистично не істотним порівняно із I-A підгрупою, де хронічний холецистит діагностували у 10 (25,0%) хворих і дещо більшим, але також статистично не значимим порівняно із 4 (13,3%) хворими II-B підгрупи, що, в свою чергу, було меншим порівняно із 9 (37,5%) хворими I-B підгрупи, але різниця виявилась не достовірною. Уз-ознаки холестерозу жовчного міхура, що виявлявся при наявності множинних дрібних (1-3 мм) гіперехогенних вкраплень в товщі стінки жовчного міхура, виявлялись у 1 (4,3%) хворих II-A підгрупи, що було незначно меншим порівняно із 3 (7,5%) хворими I-A підгрупи та більшим, ніж в II-B підгрупі, де холестероз жовчного міхура взагалі не визначався, що в свою чергу виявилось статистично істотно значимим порівняно із 4 (16,7%) хворими I-B підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Однак, не дивлячись на відсутність різниці за середніми значеннями показників УЗД в 2-D режимі та за частотою виявлення Уз-ознак патології зі сторони ОЧП між хворими I-A та I-B підгруп, в середині кожної з цих підгруп як частота ехопатології ОЧП, так і середні значення показників УЗД значно різнилися в залежності від походження ІР. Отже, у I-A підгрупі значно

переважали хворі з ІР без МС, імовірно вірус-індукованого походження, що діагностувалась у 26 (65,0%) хворих і тільки у 14 (35,0%) хворих виявилась ІР на фоні МС, яка у більшій мірі має метаболічну природу, на відміну від хворих І-В підгрупи, де переважали хворі з ІР метаболічного походження, що визначалась у 18 (75,0%) хворих і лише у 6 (25,0%) хворих цієї підгрупи діагностували вірус-індуковану ІР, яка виявлялась без ознак МС. Так, у 26 (65,0%) хворих І-А підгрупи з вірус-індукованою ІР середні значення показників УЗД були меншими і рідше діагностували патологічні зміни зі сторони гепатобіліарної системи, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР, що розвивалась на фоні МС. Таким чином, 26 (65,0%) хворих І-А підгрупи з вірус-індукованою ІР характеризувались істотно меншими середніми значеннями передньо-задного розміру правої – 15,25 (14,7-17,2) см та лівої долі печінки – 7,95 (7,5-9) см, значно меншими середніми значеннями площі селезінки, що становило 74 (50-92,5) см<sup>2</sup>, менш вираженим розширенням ворітної та селезінкової вени, що становило 1,42 (1,35-1,48) см та 0,8 (0,7-0,89) см відповідно та менш зниженими значеннями середньої лінійної швидкості порталного кровотоку, що становило 12,2 (12,2-12,3) см/с порівняно із 14 (35,0%) хворими цієї ж підгрупи з ІР, що імовірно має метаболічне походження, де середні значення передньо-задного розміру правої і лівої долі печінки становили 17,8 (16,33-19,4) см і 9,25 (8,75-10) см відповідно, середні значення площі селезінки – 86,5 (83,25-98) см<sup>2</sup> характеризувались більш вираженим розширенням ворітної та селезінкової вени, що склало 1,57 (1,42-1,6) см та 0,88 (0,86-0,99) см відповідно та більш зниженими значеннями середньої лінійної швидкості порталного кровотоку – 11,2 (10,9-12) (p<0,05-0,001). Також, серед 26 (65,0%) хворих істотно рідше діагностували спленомегалію, яка виявлялась у 8 (30,8%) із 26 хворих проти 10 (71,4%) із 14 хворих (p<0,05), розширення ворітної вени виявлялось у 14 (53,8%) із 26 хворих порівняно з 13 (92,9%) із 14 хворими (p<0,05), дифузні зміни підшлункової залози визначались у 3 (11,5%) хворих із 26 проти 10 (71,4%) хворих із 14 (p<0,001), хронічний холецистит діагностували у 3 (11,5%) із 26 хворих з ІР без МС проти 7 (50,0%) із 14 хворих з ІР на фоні МС (p<0,05). Також статистично значимим

виявилась різниця у частоті виявлення холестерозу жовчного міхура, який визначався у 3 (21,4%) із 14 хворих з ІР на фоні МС та не визначався у жодного хворого з ІР без МС ( $p < 0,05$ ). Збільшення розмірів печінки зустрічалось дещо рідше та визначалось у 21 (80,8%) із 26 хворих І-А підгрупи з ІР без МС порівняно із 14 (100%) хворими цієї ж підгрупи з ІР на фоні МС, однак різниця виявилась статистично неістотною. Розширення селезінкової вени зустрічалось у 7 (26,9%) із 26 хворих з вірус-індукованою ІР та у 8 (57,1%) із 14 хворих з ІР метаболічного генезу І-А підгрупи, що було меншим, але не істотно ( $p = 0,08$ ).

В свою чергу, 18 хворих, що становили 75,0% від загальної кількості хворих І-В підгрупи з ІР метаболічного генезу характеризувались істотно більшими середніми значеннями передньо-задного розміру правої та лівої долі печінки, що становили 17,4 (16,78-17,78) та 8,9 (8,6-9,33) см відповідно, середніми значеннями площі селезінки – 83 (75-101,5) см<sup>2</sup>, істотно більш вираженим розширенням селезінкової вени, середні значення якої становили 0,9 (0,82-0,97) см та більш зниженими показниками середньої лінійної швидкості порталного кровотоку – 11,4 (10,3-12,5) см/с порівняно із 6 хворими з вірус-індукованою ІР, які також входять, як зазначалось вище, в І-В підгрупу, і складають 25% від загальної кількості хворих, середні значення передньо-задного розміру правої та лівої долі печінки становили 15,7 (15,2-16,2) та 7,8 (7,73-7,95) см відповідно, середні значення площі селезінки – 65,5 (56-82,5) см<sup>2</sup>, середні значення селезінкової вени та ЛШПК становили 0,75 (0,66-0,82) см та 12,95 (12,35-13,4) см/с відповідно ( $p < 0,05-0,001$ ). Також, у 18 (75,0%) хворих І-В підгрупи з ІР на фоні МС Уз-ознаки патологічних змін ОЧП зустрічались частіше, ніж у 6 (25,0%) хворих з ІР без МС цієї ж підгрупи, однак через малу кількість хворих з ІР без МС, статистично значимою була різниця у частоті виявлення спленомегалії та розширення ворітної вени, які визначалась у 13 (72,2%) та 17 (94,4%) із 18 хворих з ІР на фоні МС проти 1 (16,7%) та 2 (33,3%) із 6 хворих з ІР без МС ( $p < 0,05$ ). Різниця у частоті виявлення гепатомегалії, розширення селезінкової вени, дифузних змін підшлункової залози, хронічного холециститу та холестерозу жовчного міхура виявилась статистично не значимою. Так, гепатомегалія

визначалась у всіх хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC проти 5 (83,3%) із 6 хворих цієї ж підгрупи з вірус-індукованою IP, розширення селезінкової вени діагностували у 10 (55,6%) із 18 хворих проти 1 (16,7%) із 6 хворих, дифузні зміни підшлункової залози виявляли у 12 (66,7%) із 18 хворих проти 1 (16,7%) із 6 хворих, хронічний холецистит визначався у 8 (44,4%) із 18 хворих проти також, 1 (16,7%) із 6 хворих I-B підгрупи з IP без MC, холестероз жовчного міхура виявлявся у 4 (22,4%) із 18 хворих I-B підгрупи з IP на фоні MC та у жодного хворого з IP без MC цієї ж підгрупи.

Холестероз жовчного міхура у хворих I-A та I-B підгрупи з IP, яка має переважно метаболічне походження обумовлений аномальним накопиченням холестерину в стінці останнього (рис. 5.1).

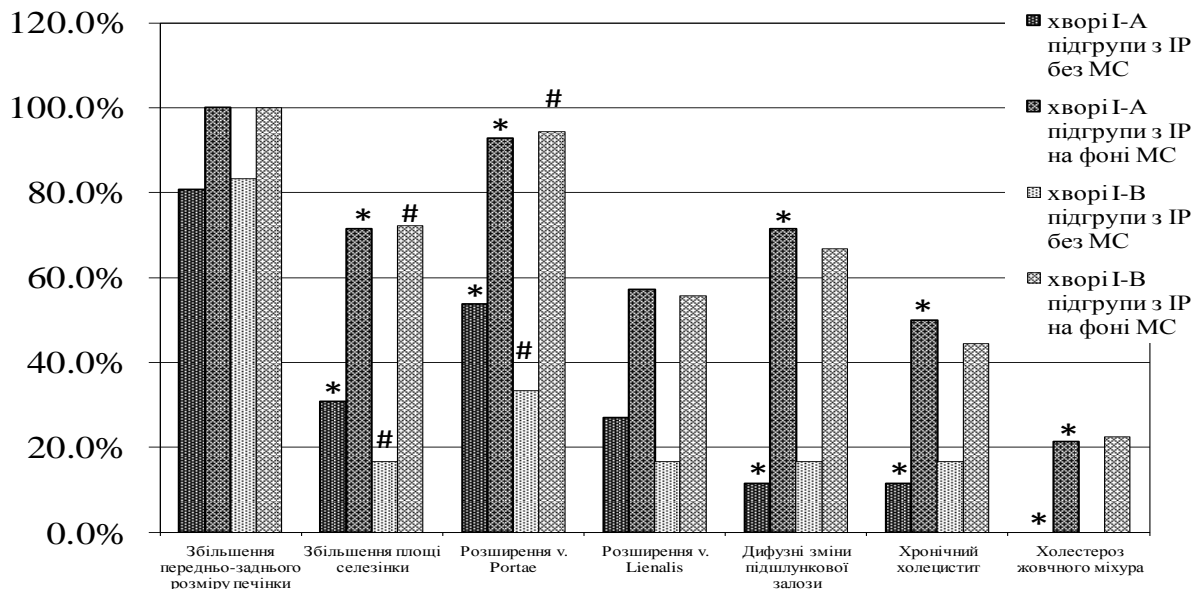


Рис. 5.1. Частота виявлення ехопатології при 2D-візуалізації у хворих I-A та I-B підгрупи в залежності від наявності або відсутності метаболічного синдрому (\* –  $p < 0,001-0,05$  між хворими I-A підгрупи з IP без MC і I-A підгрупи з IP на фоні MC; # –  $p < 0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP без MC і I-B підгрупи з IP на фоні MC).

Таким чином, для хворих I-A та I-B підгрупи з IP, що має переважно метаболічне походження, кількість яких переважала і I-B підгрупі, характерними

були більш висока частота та вираженість ехопатології зі сторони ОЧП порівняно із хворими обох підгруп, де ІР розвинулась без ознак МС, кількість яких переважала в І-А підгрупі, незалежно від генотипу вірусу. Враховуючи цей факт, частота та вираженість ехопатології зі сторони ОЧП у хворих І-А підгрупи хоч і була вищою, але статистично істотно не відрізнялась від хворих ІІ-А підгрупи, крім передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки, які були істотно більшими у хворих І-А підгрупи, що імовірно обумовлено більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР. В свою чергу, у хворих І-В підгрупи як вираженість, так і частота виявлення більшості ехопатології зі сторони ОЧП була достовірно вищою порівняно із хворими ІІ-В підгрупи, що скоріш за все пов'язано з переважанням в І-В підгрупі хворих з ІР метаболічного генезу, яка, як показало дослідження, значно обтяжує перебіг ХГС.

### **5.3. Оцінка наявності та вираженості стеатозу та фіброзу печінки у хворих хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому з використанням 2D+3D візуалізації**

При оцінці ступеня фіброзу печінки використовували дані, отримані при УЗД в 2D режимі, такі як акустична щільність паренхіми, розміри печінки та селезінки, розміри ворітної та селезінкової вони, а також показники портального кровотоку, що доповнювались даними отриманими при дослідженні в 3D режимі в поєднанні із енергетичною доплерографією (PD-режим), при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення ділянок фіброзу, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області. На основі отриманих даних оцінювався ступінь фіброзу печінки у хворих, що увійшли у дослідження. Хворі кожної дослідної групи залежно від стадії фіброзу печінки були розділені на підгрупи зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 та F 3-4.

В результаті комплексного ультразвукового дослідження встановлено, що вираженість фіброзу печінки була вищою серед хворих І групи на фоні ІР в порівнянні із хворими ІІ групи без ІР. У хворих І групи частіше реєструвався

тяжкий фіброз (F 3-4), ніж у хворих II групи – 31 (48,4%) проти 5 (9,4%) хворих ( $p < 0,0001$ ), а частка пацієнтів із початковими стадіями фіброзу печінки (F1-2) була достовірно більшою серед хворих II групи без ІР, у порівнянні із хворими I групи – 48 (90,6%) проти 33 (51,6%) хворих ( $p < 0,0001$ ), (рис. 5.2).

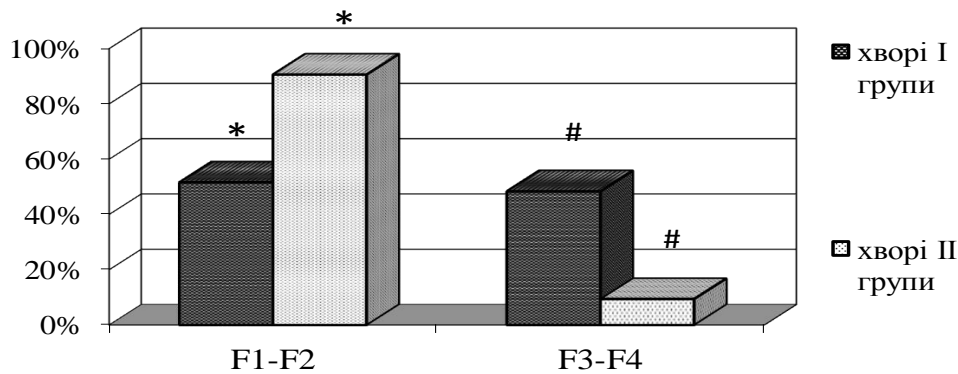


Рис. 5.2. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС в залежності від наявності інсулінорезистентності (\* – F1-F2 ( $p < 0,0001$ ) між хворими I і II групи; # – F3-F4 ( $p < 0,0001$ ) між хворими I і II групи).

При розподіленні хворих на підгрупи виявилось, що в I-A підгрупі незначно переважали хворі зі стадією фіброзу печінки (F1-2), кількість яких становила 22 (55,0%) хворих, що було дещо більшим, але не істотно, порівняно із хворими I-B підгрупи, де початкові стадії фіброзу визначались у 11 (45,8%) хворих і значно меншим, ніж у хворих II-A підгрупи, де фіброз печінки (F1-2) діагностувався у 20 (87,0%) хворих ( $p = 0,01$ ). Серед хворих I-B підгрупи початкові стадії фіброзу значно рідше визначались порівняно із хворими II-B підгрупи: 11 (45,8%) проти 28 (93,3%) хворих відповідно ( $p < 0,01$ ). В свою чергу, тяжкий фіброз із трансформацією в цироз печінки (F3-4) достовірно частіше реєструвався серед хворих I-A і I-B підгрупи порівняно із хворими II-A і II-B підгрупи: 18 (45,0%) і 13 (54,2%) проти 3 (13,0%) і 2 (2,7%) хворих відповідно ( $p < 0,01$ ) (рис. 5.3). При проведенні статистичного аналізу істотної різниці за частотою виявлення як початкових стадій (F1-2), так і виражених стадій фіброзу печінки (F3-4) між I-A і I-B підгрупою та II-A і II-B підгрупою виявлено не було. Тяжкий фіброз із трансформацією в цироз печінки (F3-4) зустрічався у 18 (45,0%) хворих I-A

підгрупи проти 13 (54,2%) хворих I-B підгрупи ( $p=0,606$ ) та у 3 (13,0) хворих II-A підгрупи проти 2 (2,7%) хворих II-B підгрупи ( $p=0,642$ ).

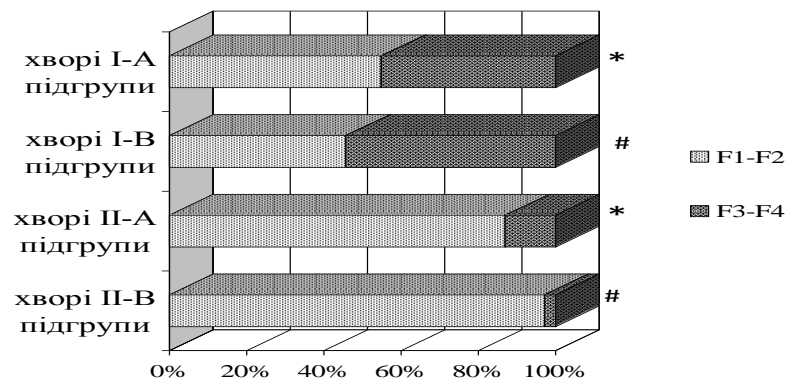


Рис. 5.3. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС в залежності від наявності IP та генотипу вірусу ГС (\* –  $p<0,05$  порівняно хворих I-A і II-A підгрупи; # –  $p<0,01$  порівняно хворих I-B і II-B підгрупи).

Таким чином, більш виражений фіброз печінки був характерний для пацієнтів із IP, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом вірусу ГС. Однак, не зважаючи на відсутність різниці за вираженістю фіброзу печінки між I-A і I-B підгрупою, в середині обох підгруп вираженість фіброзу печінки значно різнилася і залежала від наявності МС. Так, серед 26 з IP без МС, що становили 65,0% від загальної кількості хворих I-A підгрупи, значно переважали початкові стадії фіброзу печінки (F1-2), що визначались у 18 (69,2%) хворих, виражений фіброз печінки визначався у 8 (30,8%) хворих проти 4 (28,6) і 10 (71,4%) із 14 хворих з IP на фоні МС, що становили 35% хворих I-A підгрупи зі стадією фіброзу печінки (F1-2) і стадією фіброзу печінки (F3-4) відповідно ( $p<0,05$ ). В свою чергу, серед 18 хворих з IP на фоні МС, що становили 75,0% від загальної кількості хворих I-B підгрупи значно переважав виражений фіброз печінки (F3-4), який визначався у 13 (72,2%) хворих, початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) – у 5 (27,8%) хворих проти 6 хворих з IP без МС, де у всіх визначались лише початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) ( $p<0,01$ ), (рис. 5.4).



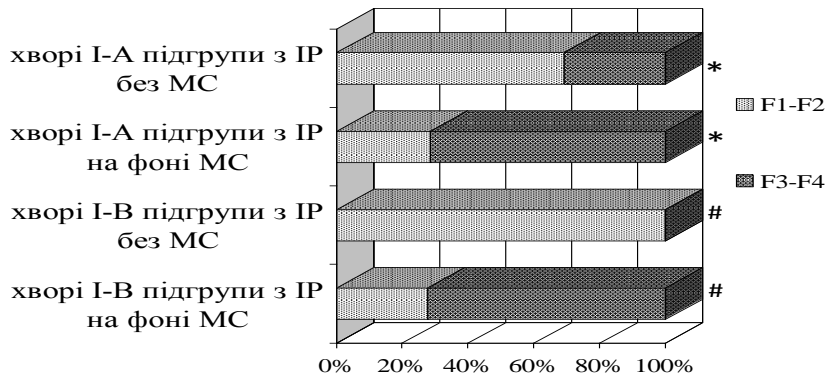


Рис. 5.4. Вираженість фіброзу печінки у хворих на ХГС з IP в залежності від наявності або відсутності MS (\* –  $p < 0,05$  між хворими I-A підгрупи з IP без MS і I-A підгрупи з IP на фоні MS; # –  $p < 0,05$  між хворими I-B підгрупи з IP без MS і I-B підгрупи з IP на фоні MS).

Таким чином, більш виражений фіброз печінки був характерний для пацієнтів з IP, що розвинулась на фоні MS і у більшій мірі має метаболічне походження, а для пацієнтів із ймовірно вірус-індукованою IP були характерні менш виражені стадії фіброзу печінки (F1-2) незалежно від генотипу ВГС. Враховуючи цей факт можна зробити висновок, що IP на фоні MS значно впливає на прогресування захворювання печінки, в той час, наявність вірус-індукованої IP практично не впливає на прогресування фіброзу печінки у хворих з ХГС незалежно від генотипу вірусу.

При оцінці наявності і ступеня стеатозу печінки використовували дані, отримані в 2D режимі, такі як підвищення ехогенності паренхіми, зниження ехогенності стінок портальної вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також наявність дистального затухання УЗ, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення жирової інфільтрації, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної області в порівнянні із показниками середньої акустичної щільності у сірій шкалі.

На основі отриманих даних оцінювався ступінь стеатозу печінки за 3-х ступеневою шкалою.

Враховуючи показники 2D+3D візуалізації, була здійснена оцінка наявності і вираженості СП серед хворих з ХГС обох груп, I (основної) та II (контрольної). Встановлено, що в I групі СП визначався значно частіше, ніж у хворих II групи – 48 (75,0%) проти 18 (34,0%) хворих відповідно ( $p < 0,0001$ ). Також, у хворих I групи вираженість СП була вищою в порівнянні із хворими II групи, у яких СП був м'якшим та ймовірно обумовленим вірусним впливом. Так, серед хворих I групи переважав виражений СП, тобто, СП III ступеня, який визначався у 20 (41,7%) хворих, СП II ступеня діагностували у 19 (39,6%) хворих і СП I ступеня виявлявся лише у 9 (18,7%) хворих порівняно із II групою, де значно переважав СП I ступеня, який визначався у 13 (72,0%) хворих, СП II ступеня – у 5 (27,8%) хворих та у жодного хворого не діагностували СП III ступеня ( $p < 0,01$ ).

При розподілі хворих обох груп на підгрупи в залежності від генотипу ВГС з'ясувалось, що серед хворих I-A підгрупи СП був відмічений у 28 (70,0%) хворих, що виявилось істотно частішим, ніж у хворих II-A підгрупи, де СП визначався у 7 (30,4%) хворих ( $p < 0,01$ ) і рідшим, але не істотно, порівняно із 20 (83,3%) хворими I-B підгрупи. В свою чергу, СП значно частіше визначався серед хворих I-B, ніж серед хворих II-B підгрупи, що становило 20 (83,3%) проти 11 (36,7%) хворих ( $p < 0,001$ ). Хворі II-A і II-B підгрупи істотно не відрізнялись між собою за частотою виявлення СП, 7 (30,4%) проти 11 (36,7%) хворих відповідно.

Не дивлячись на відсутність достовірної різниці у частоті виявлення СП між хворих I-A та I-B підгрупи, в середині кожної з цих підгруп з різною частотою виявляли СП, залежно від наявності МС. Із 26 хворих I-A підгрупи з ІР без МС, СП визначався у 14 (53,8%) хворих, що було достовірно меншим порівняно із 14 хворими I-A підгрупи з ІР на фоні МС, де СП визначався у 100% хворих ( $p < 0,01$ ). Із 18 хворих I-B підгрупи з ІР на фоні МС, СП визначався також у всіх хворих, що становило 100% порівняно з 2 (33,3%) із 6 хворих цієї ж підгрупи з ІР без МС ( $p < 0,01$ ).

Оцінюючи вираженість СП у підгрупах з'ясувалось, що у хворих II-A підгрупи істотно частіше виявлявся СП I ступеня, який діагностувався у 7 (71,4%) хворих порівняно із I-A підгрупою, де СП I ступеня визначався у 6 (21,4%) хворих ( $p<0,05$ ), що в свою чергу практично не відрізнялось від II-B підгрупи, де СП I ступеня виявлявся у 8 (72,7%) хворих. У хворих II-B підгрупи СП I ступеня істотно частіше виявлявся, ніж у хворих I-B підгрупи, 8 (72,7%) проти 3 (15,0%) хворих відповідно ( $p<0,01$ ). В той час, як СП III ступеня домінував серед хворих I-B підгрупи і визначався у 10 (50,0%) хворих в порівнянні із II-B підгрупою, де СП III ступеня не виявлявся у жодного хворого ( $p<0,01$ ). Серед хворих II-A підгрупи також не виявлявся СП III ступеня порівняно із хворими I-A підгрупи, де СП III ступеня діагностували у 10 (35,7%) хворих, але при статистичних розрахунках статистично істотної різниці не виявлено ( $p=0,07$ ) (рис. 5.5). СП II ступеня виявлявся у 12 (42,9%) хворих I-A підгрупи, що було більшим, ніж у хворих II-A та I-B підгрупи, де СП II ступеня діагностувався у 2 (28,6%) та у 7 (35,0%) хворих відповідно, але різниці були статистично не істотними.

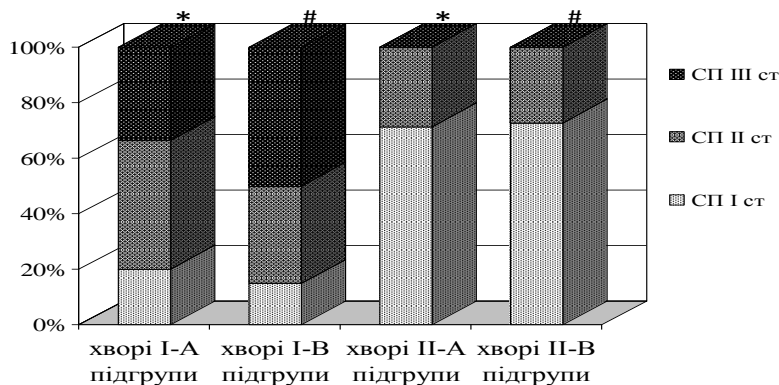


Рис. 5.5. Порівняння вираженості стеатозу печінки у хворих з ХГС в залежності від генотипу ВГС (\* –  $p<0,01$  порівняно хворих I-A і II-A підгрупи; # –  $p<0,01$  порівняно хворих I-B і II-B підгрупи).

Як неодноразово зазначалось, в середині I-A і I-B підгрупи вираженість СП різнилась в залежності від наявності МС, або іншими словами, від походження ІР, Так, у 14 (53,8%) хворих зі СП, I-A підгрупи з ІР без МС переважав СП II і I ступеня, який визначався у 7 (50,0%) і 5 (35,7%) хворих відповідно, СП 3 ступеня

діагностували у 2 (14,3%) хворих порівняно із 14 (100%) хворими цієї ж підгрупи з ІР на фоні МС, де істотно переважав СП 3 ступеня, який визначався у 8 (57,1%) хворих ( $p < 0,05$ ), СП II ступеня – у 5 (35,7%) хворих і у 1 (7,2%) хворих СП I ступеня. Серед 2 (33,3%) хворих I-V підгрупи з ІР без МС визначався лише СП I та II ступеня, на який припало по 1 (50,0%) хворому, і у жодного хворого не виявили СП III ступеня в порівнянні із 18 (100%) хворими з ІР на фоні МС цієї ж підгрупи, де СП III визначався у більшості – 10 (55,6%) хворих ( $p < 0,05$ ), СП II і I ступеня визначався у 6 (33,3%) і 2 (11,2%) хворих відповідно (рис. 5.6).

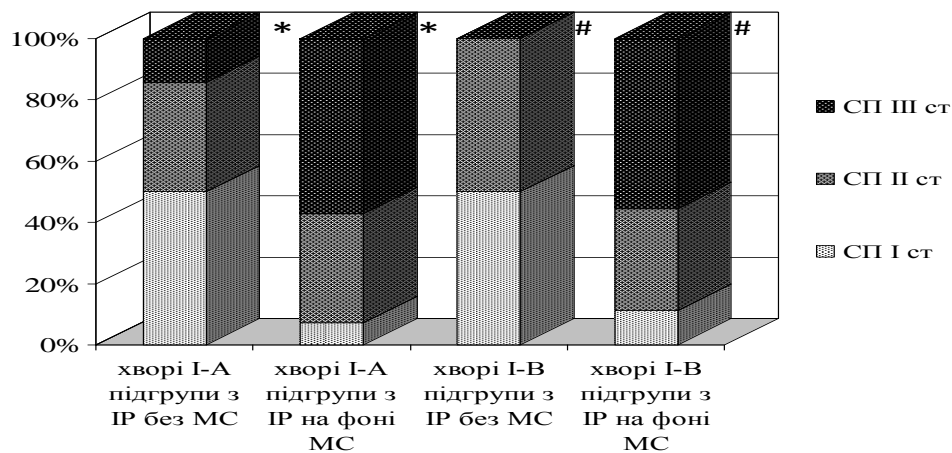


Рис. 5.6. Порівняння вираженості стеатозу печінки у хворих з ХГС на фоні ІР в залежності від наявності або відсутності МС (\* –  $p < 0,05$  між хворими I-A підгрупи з ІР без МС і I-A підгрупи з ІР на фоні МС; # –  $p < 0,05$  між хворими I-V підгрупи з ІР без МС і I-V підгрупи з ІР на фоні МС).

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що у хворих з ІР частіше визначався і був більш вираженим СП незалежно від генотипу вірусу. Однак, як частота, так і вираженість СП залежали від походження ІР, або іншими словами від наявності або відсутності МС. Так, у хворих обох підгруп з ІР, яка розвинулась за відсутності будь-яких ознак МС, кількість яких переважала в I-A підгрупі, СП визначався істотно рідше і був менш вираженим, ніж у хворих з ІР, що розвинулась в рамках МС, кількість яких переважала в I-V підгрупі. Саме

наявність МС у хворих з ХГС значною мірою погіршує перебіг та сприяє прогресуванню захворювання незалежно від генотипу вірусу.

#### 5.4. Резюме

Підсумовуючи все наведене в даному розділі можна зробити наступне узагальнення.

Для хворих на ХГС із ІР характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих І групи були гепато- та спленомегалія ( $p < 0,05-0,001$ ), були більш вираженими ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК) ( $p < 0,05-0,01$ ), частішими були зміни зі сторони підшлункової залози ( $p = 0,004$ ) та жовчного міхура в порівнянні із хворими ІІ групи без ІР.

Однак, при розподілі пацієнтів І і ІІ групи на підгрупи в залежності від генотипу вірусу встановлено, що частота та вираженість ехопатології зі сторони ОЧП у хворих І-А підгрупи хоч і була вищою, але статистично істотно не відрізнялась від хворих ІІ-А підгрупи, крім передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки, які були істотно більшими у хворих І-А підгрупи, що імовірно обумовлено більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, у хворих І-В підгрупи як вираженість, так і частота виявлення більшості ехопатології зі сторони ОЧП, крім частоти виявлення розширення ворітної вени і хронічного холециститу, була достовірно вищою порівняно із хворими ІІ-В підгрупи, що скоріш за все пов'язано з переважанням в І-В підгрупі хворих з ІР метаболічного генезу, яка, як показало дослідження, значно обтяжує перебіг ХГС ( $p < 0,05-0,001$ ). Розширення ворітної вени хоч і зустрічалось частіше серед хворих І-В підгрупи порівняно із хворими ІІ-В підгрупи, але різниця виявилась статистично незначимою, наближаючись до того, щоб бути істотною ( $p = 0,053$ ). Між хворими І-А і І-В підгрупи та ІІ-А і ІІ-В підгрупи різниці як за частотою виявлення, так і вираженістю ехопатології з боку ОЧП не виявлено. Однак, як неодноразово

зазначалось, не дивлячись на відсутність різниці між хворими I-A і I-B підгрупи, в середині кожної цієї підгрупи як частота виявлення, так і вираженість ехопатології з боку органів гепатобіліарної системи відрізнялась. У хворих обох підгруп з ІР, імовірно вірус-індукованої природи, кількість яких переважала в I-A підгрупі, частота та вираженість більшості ехопатології з боку ОЧП була вищою, ніж у хворих з ІР, в формуванні якої перевага надається метаболічному механізму розвитку, кількість саме таких хворих була більшою в I-B підгрупі, незалежно від генотипу ВГС. Однак, через малу кількість хворих в I-B підгрупі з вірус-індукованою ІР, частота виявлення розширення ворітної і селезінкової вени, дифузних змін підшлункової залози, хронічного холециститу і холестерозу жовчного міхура хоч і була меншою, ніж у хворих з метаболічною ІР, але різниця виявилась статистично не істотною.

Таким чином, при визначенні ІР у хворих з ХГС незалежно від генотипу вірусу, основним є з'ясування походження ІР, шляхом ретельної діагностики основних ознак МС, так як саме його наявність значно погіршує перебіг захворювання.

При оцінці УЗД в 3D+PD режимі встановлено, що виражений фіброз печінки (стадії F3-4) достовірно частіше виявлявся у хворих ХГС із ІР (48,4%) в порівнянні із хворими II групи (9,4%) ( $p < 0,0001$ ). В той час, як початкові стадії фіброзу достовірно частіше виявлялись у хворих з ХГС без ІР (90,6%) в порівнянні із хворими I групи (51,6%) ( $p < 0,0001$ ).

При розподіленні хворих на підгрупи виявилось, що більш виражений фіброз печінки був характерний для пацієнтів із ІР незалежно від генотипу вірусу. Так, серед хворих I-A і I-B підгрупи значно переважали хворі з вираженою стадією фіброзу печінки (F3-4) порівняно із хворими II-A і II-B підгрупи відповідно ( $p < 0,05-0,01$ ). В свою чергу, серед хворих II-A і II-B підгрупи значно переважали хворі з початковою стадією фіброзу (F1-2) порівняно із хворими I-A і I-B підгрупи ( $p < 0,05-0,01$ ). При проведенні статистичного аналізу істотної різниці за частотою виявлення як початкових (F1-2), так і виражених стадій фіброзу печінки (F3-4) між I-A і I-B підгрупою та II-A і II-B підгрупою виявлено не було.

Однак, не зважаючи на відсутність різниці за вираженістю фіброзу печінки між I-A і I-B підгрупою, в середині обох підгруп вираженість фіброзу печінки значно різнилася і залежала від наявності МС. Так, серед хворих I-A підгрупи з ІР без МС, кількість яких переважала в цій підгрупі, початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) значно частіше діагностували порівняно із хворими цієї ж підгрупи з ІР, що розвинулась в рамках МС, де достовірно частіше діагностували виражені стадії фіброзу печінки (F3-4) ( $p < 0,05-0,01$ ). В свою чергу в I-B підгрупі серед хворих з ІР на фоні МС, кількість яких переважала і цій підгрупі, значно частіше виявлялись виражені стадії фіброзу печінки (F3-4) порівняно із хворими цієї ж підгрупи з ІР без МС, де визначались лише початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) ( $p < 0,01$ ). Таким чином, більш виражений фіброз печінки (F3-4) був характерний для пацієнтів з ІР, що розвинулась на фоні МС і у більшій мірі має метаболічне походження, а для пацієнтів із, ймовірно, вірус-індукованою ІР були характерні менш виражені стадії фіброзу печінки (F1-2) незалежно від генотипу ВГС. Враховуючи цей факт можна зробити висновок, що ІР на фоні МС значно впливає на прогресування захворювання печінки, в той час, наявність вірус-індукованої ІР практично не впливає на прогресування фіброзу печінки у хворих з ХГС незалежно від генотипу вірусу.

При оцінці СП, враховуючи показники 2D+3D візуалізації, було встановлено, що в I групі СП визначався значно частіше, ніж у хворих II групи ( $p < 0,0001$ ). Також, у хворих I групи вираженість СП була вищою в порівнянні із хворими II групи, у яких СП був м'якшим та ймовірно обумовленим вірусним впливом ( $p < 0,01$ ). При розподілі хворих обох груп на підгрупи в залежності від генотипу ВГС з'ясувалось, що статистично істотно значимою була різниця за частотою виявлення СП між хворими I-A і II-A підгрупи ( $p = 0,002$ ) та між I-B і II-B підгрупами ( $p < 0,01$ ). Також, у хворих I-A і I-B підгрупи СП був більш виражений порівняно із хворими II-A і II-B підгрупи ( $p < 0,05-0,01$ ). У хворих з ІР обох підгруп частота виявлення і вираженість СП залежала від наявності або відсутності МС та відрізнялась в середині кожної підгрупи. У хворих обох підгруп з ІР, що діагностувалась без МС, кількість яких переважала в I-A підгрупі,

як частота, так і вираженість СП були істотно більшими порівняно із хворими з ІР, що перебігає на фоні МС, кількість яких переважає в І-В підгрупі незалежно від генотипу вірусу ( $p < 0,05-0,01$ ).

### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу**

1. 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. *(Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів).*



## РОЗДІЛ 6.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

#### 6.1. Залежність частоти виявлення інсулінорезистентності від генотипу вірусу гепатиту С

При визначенні частоти інсулінорезистентності виявилось, що серед усіх хворих, які інфіковані 1 генотипом ВГС, ІР діагностувалась у 40 (63,5%) хворих, що було в 1,5 рази частіше, ніж у хворих, інфікованих 2/3 генотипом ХГС, де визначалась у 24 (44,4%) хворих (рис. 6.1).

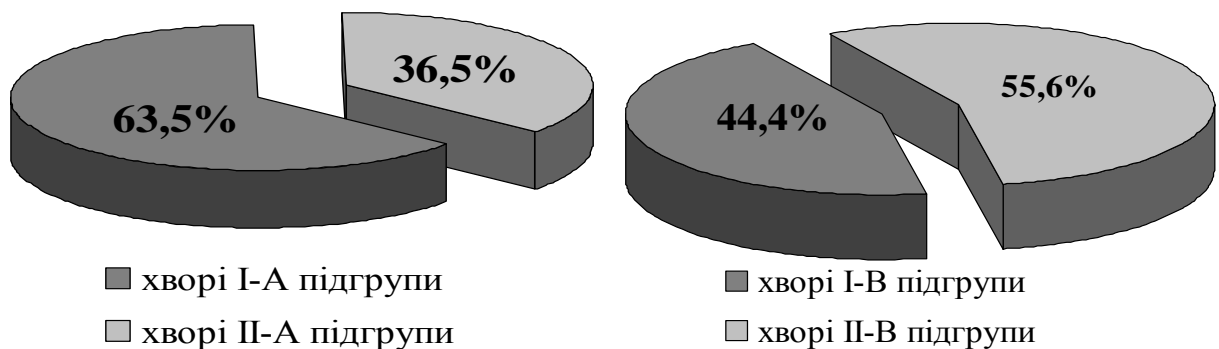


Рис. 6.1. Частота виявлення ІР у хворих на ХГС в залежності від генотипу вірусу.

Більша частота виявлення ІР у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС узгоджується із даними про асоціацію інсулінорезистентності з 1 генотипом ВГС через зниження експресії субстрат інсулінового-рецептора 1(CIP-1) та CIP-2 та пригнічення тирозинового фосфорилування [14, 15, 27, 90, 91, 93, 94].

#### 6.2. Залежність частоти виявлення інсулінорезистентності і значення НОМА-ІР від стадії фіброзу печінки

При визначенні залежності частоти виявлення ІР від стадії фіброзу печінки встановлено, що у хворих з ХГС і тяжким фіброзом із трансформацією в цироз

печінки (F3-4) IP визначалась істотно частіше порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) ( $p < 0,05-0,001$ ). Так, серед 42 (51,9%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС зі стадією фіброзу печінки (F1-2), IP визначалась у 22 (52,4%) хворих, в той час як серед 21 (58,3%) хворого, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але зі стадією фіброзу печінки (F3-4), IP визначалась у 18 (85,7%) хворих ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, серед 39 (48,1%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС із початковими стадіями фіброзу печінки (F1-2), IP визначалась у 11 (28,2%) хворих порівняно із 15 (41,7%) хворими, які також інфіковані 2/3 генотипом вірусу, але з тяжким фіброзом із трансформацією в цироз печінки (F3-4), де IP визначалась у 13 (86,7%) хворих ( $p < 0,001$ ). Також, статистично значимою була різниця за частотою виявлення IP між хворими, інфікованими 1 генотипом і хворими, інфікованими 2/3 генотипом вірусу з початковими стадіями фіброзу печінки (F1-2) ( $p < 0,05$ ). Так, серед 42 (51,9%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС зі стадією фіброзу печінки (F1-2), IP визначалась у 22 (52,4%) хворих, в той час як серед 39 (48,1%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС із початковими стадіями фіброзу печінки (F1-2), IP визначалась у 11 (28,2%) хворих ( $p < 0,05$ ) (рис. 6.2). Між хворими, які інфіковані 1 та 2/3 генотипом ВГС з вираженим фіброзом печінки (F3-4) статистично значимої різниці за частотою виявлення IP не встановлено. Так, серед 21 (58,3%) хворого, інфікованого 1 генотипом вірусу зі стадією фіброзу печінки (F3-4), IP визначалась у 18 (85,7%) хворих, що практично не відрізнялось від частоти виявлення IP серед 15 (41,7%) хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу, що також мають виражений фіброз печінки (F3-4), де IP визначалась у 13 (86,7%) хворих. Таким чином, істотно частіше виявлення IP серед хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС на початкових стадіях фіброзу печінки (F1-2) в черговий раз вказує на існування асоціації IP з 1 генотипом ВГС через вірус-залежні механізми. Відсутність різниці у частоті виявлення IP між хворими, які інфіковані 1 та 2/3 генотипом ВГС з вираженим фіброзом печінки (F3-4), швидше за все пов'язано із розвитком IP

внаслідок виражених фібротичних змін в печінці, де генотип вірусу вже не має особливого значення.

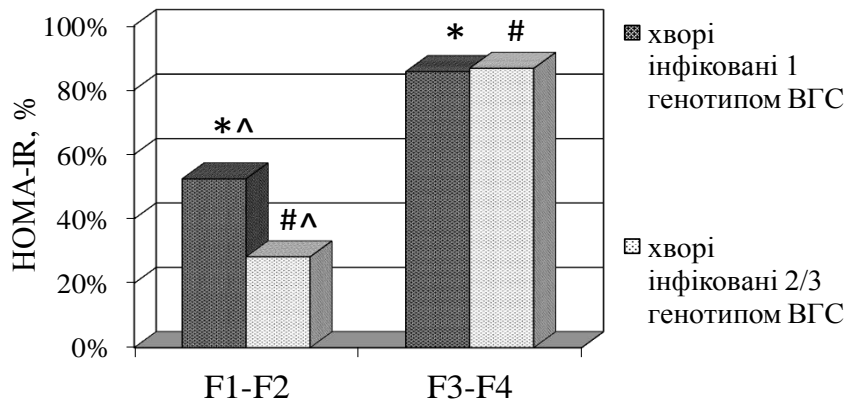


Рис. 6.2. Частота виявлення ІР в залежності від стадії фіброзу печінки та генотипу вірусу ГС (\* –  $p < 0,05$  між хворими зі стадією фіброзу (F1-F2) і хворими зі стадією фіброзу (F3-F4), які інфіковані 1 генотипом ВГС; # –  $p < 0,001$  між хворими зі стадією фіброзу (F1-F2) і хворими зі стадією фіброзу (F3-F4), які інфіковані 2/3 генотипом ВГС; ^ –  $p < 0,05$  між хворими, які інфіковані 1 генотипом ВГС і хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС зі стадією фіброзу (F1-F2)).

Оцінюючи залежність значення НОМА-ІР від стадії фіброзу печінки було встановлено, що у хворих з вираженим фіброзом печінки (F3-4) середні значення НОМА-ІР були істотно вищими порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) незалежно від генотипу вірусу ( $p < 0,0001$ ). Так, у 42 (51,9%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС зі стадією фіброзу печінки (F1-2) середні значення НОМА-ІР становили 2,46 (1,61-2,78), в той час як у 21 (58,3%) хворого, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але зі стадією фіброзу печінки (F3-4) середні значення НОМА-ІР становили 3,93 (3,29-4,48) ( $p < 0,0001$ ). В свою чергу, у 39 (48,1%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС із початковими стадіями фіброзу печінки (F1-2) середні значення НОМА-ІР становили 1,77 (1,38-2,88) проти 4,11 (3,71-4,45), що визначалась у 15 (41,7%) хворих, які також інфіковані 2/3 генотипом вірусу, але з тяжким фіброзом із трансформацією в цироз печінки (F3-4) ( $p < 0,0001$ ) (рис. 6.3). Статистично значимої різниці за значенням НОМА-ІР

між хворими, інфікованими 1 та 2/3 генотипом ВГС як при початкових стадіях фіброзу (F1-2), так і з вираженим фіброзом печінки (F3-4) не виявлено. Таким чином, у 42 (51,9%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС зі стадією фіброзу печінки (F1-2) середні значення НОМА-ІР становили 2,46 (1,61-2,78) проти 39 (48,1%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, що також мають початкові стадії фіброзу печінки (F1-2), де середні значення НОМА-ІР становили 1,77 (1,38-2,88) і 21 (58,3%) хворий, інфікований 1 генотипом вірусу зі стадією фіброзу печінки (F3-4), де середні значення НОМА-ІР становили 3,93 (3,29-4,48) проти 15 (41,7%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу, що також мають виражений фіброз печінки (F3-4), де середні значення НОМА-ІР становили 4,11 (3,71-4,45).

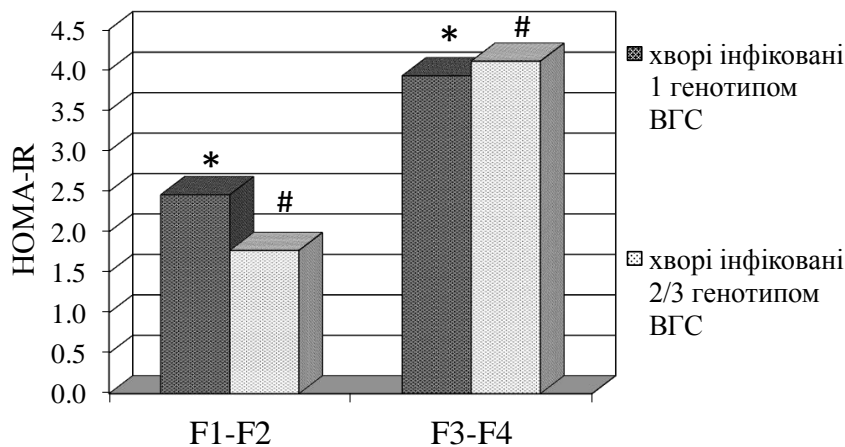


Рис. 6.3. Залежність значення НОМА-ІР від стадії фіброзу печінки (\* –  $p < 0,0001$  між хворими зі стадією фіброзу (F1-F2) і хворими зі стадією фіброзу (F3-F4), які інфіковані 1 генотипом ВГС; # –  $p < 0,0001$  між хворими зі стадією фіброзу (F1-F2) і хворими зі стадією фіброзу (F3-F4), які інфіковані 2/3 генотипом ВГС).

### 6.3. Частота виявлення інсулінорезистентності в залежності від тривалості захворювання

При визначенні частоти виявлення ІР в залежності від тривалості захворювання встановлено, що ІР визначалась у 14 (56,0%) із 25 хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС з тривалістю захворювання від 1 до 5 років та у 12 (42,9%) із 28 хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС. У хворих з тривалістю

захворювання від 6 до 10 років ІР визначалась у 15 (65,2%) із 23 хворих з 1 генотипом ХГС та у 5 (45,5%) із 11 хворих з 2/3 генотипом ГС. В свою чергу, ІР визначалась у 7 (70,0%) із 10 хворих, інфікованих 1 генотипом ХГС з тривалістю захворювання від 11 до 15 років та у 6 (46,15%) із 13 хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС. У 7 хворих з тривалістю захворювання від 16 до 20 років ІР визначалась у 4 (80,0%) із 5 хворих з 1 генотипом ВГС та у 1 (50,0%) із 2 хворих з 2/3 генотипом вірусу. Таким чином, застосовуючи статистичний метод Пірсона, у хворих обох генотипів вірусу була виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання, тобто, із збільшенням тривалості захворювання істотно збільшувалась частота виявлення ІР не залежно від генотипу ВГС ( $r=0,91$ ,  $p<0,01$ ) (табл. 6.1). Відомо, що із збільшенням тривалості захворювання, збільшується вираженість фібротичних змін в печінці, що в свою чергу, сприяє гіперглікемії і розвитку ІР [104].

Таблиця 6.1

#### Частота виявлення ІР в залежності від тривалості захворювання

Генотип ВГС, число хворих (n=117)	Тривалість захворювання, роки							
	1-5 років		6-10 років		11-15 років		16-20 років	
	1 (n=25)	2/3 (n=28)	1 (n=23)	2/3 (n=11)	1 (n=10)	2/3 (n=13)	1 (n=5)	2/3 (n=2)
Частота ІР, абс.	14	12	15	5	7	6	4	1
%	56	42,9	65,2	45,5	70	46,2	80	50

Примітка. При застосуванні статистичного методу Пірсона у хворих обох генотипів ВГС виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання ( $r=0,91$ ,  $p<0,01$ ).

#### 6.4. Залежність частоти виявлення інсулінорезистентності і значення НОМА-ІР від вірусного навантаження

При оцінці частоти виявлення ІР у хворих з ХГС в залежності від вірусного навантаження з'ясувалось, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС частота виявлення ІР залежала від вірусного навантаження, тобто, у хворих з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) ІР зустрічалась в 1,6 рази частіше, ніж

у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даної категорії пацієнтів. У хворих, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу ГС залежності частоти виявлення ІР від вірусного навантаження не виявлено. Так, у 20 (31,7%) хворих, інфікованих 1 генотипом та високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл), ІР зустрічалась у 16 (80,0%) хворих, що було в 1,6 рази частіше порівняно із 43 (68,3%) хворими, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл), де ІР визначалась у 21 (48,8%) хворого ( $p < 0,05$ ). Наявність залежності ІР від вірусного навантаження у хворих, які інфіковані саме 1 генотипом ВГС, може свідчити на користь вірусного походження ІР у даної категорії пацієнтів. У хворих, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу ГС залежності частоти виявлення ІР від вірусного навантаження не виявлено, так серед 24 (44,4%) хворих, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) ІР визначалась у 13 (54,2%) хворих порівняно із 30 (55,6%) хворими, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу і низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл), де ІР визначалась у 14 (46,7%) хворих ( $p = 0,784$ ) (рис. 6.4).

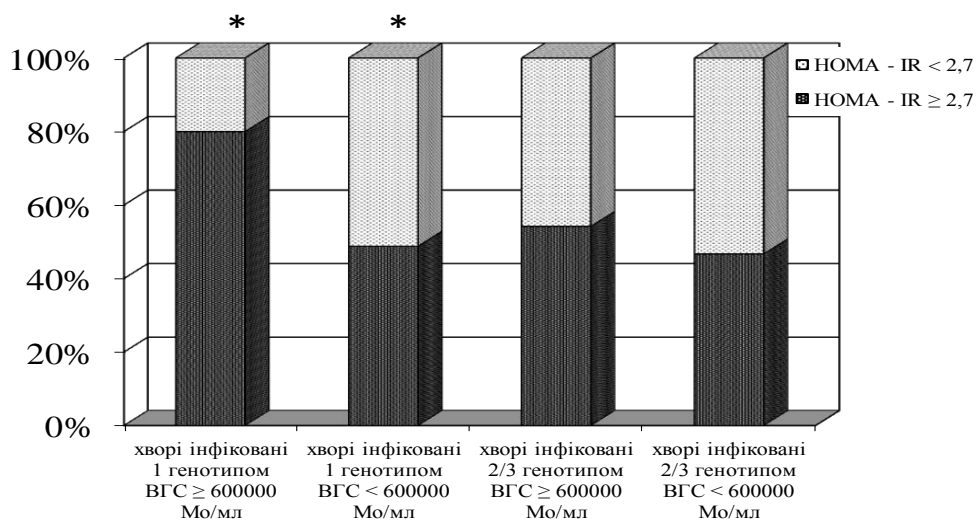


Рис. 6.4. Залежність частоти виявлення ІР від вірусного навантаження (\* –  $p < 0,05$  між хворими з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) і низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл), інфікованими 1 генотипом ВГС).

Оцінюючи залежність значення НОМА-ІR від вірусного навантаження було встановлено, що у хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу та високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) значення НОМА-ІR були істотно вищими порівняно із хворими, інфікованими 2/3 генотипом ВГС, які також мають високе вірусне навантаження ( $\geq 600000$  МО/мл) ( $p=0,01$ ) і вищими, але не істотно, ніж у хворих, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл). В той час, у хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) середні значення НОМА-ІR хоч і були вищими, ніж у хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу, які також мають низьке вірусне навантаження ( $\leq 600000$  МО/мл), але різниця виявилась статистично не істотною.

Таким чином, підтверджується гіпотеза про те, що у хворих, інфікованих 1 генотипом високе вірусне навантаження може спричиняти як появу, так і розвиток більш вираженої ІR, що проявляється більш високими значеннями НОМА-ІR. Так, у 20 (31,7%) хворих, інфікованих 1 генотипом та високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл), середнє значення НОМА-ІR становило 3,07 (2,98-4,43), що було істотно вищим порівняно із 24 (44,4%) хворими, інфікованими 2/3 генотипом вірусу ВГС, які також мають високе вірусне навантаження ( $\geq 600000$  МО/мл), де середнє значення НОМА-ІR становило 2,5 (1,08-3,45) ( $p=0,01$ ) і вищими, але не істотно, ніж у 43 (68,3%) хворих, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл), де середнє значення НОМА-ІR становило 2,82 (2,1-3,22), що, в свою чергу, було вищим, ніж у 30 (55,6%) хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу, які також мають низьке вірусне навантаження ( $\leq 600000$  МО/мл), де **середнє** значення НОМА-ІR становило 1,76 (1,4-3,66), але різниця виявилась статистично не істотною (рис. 6.5).

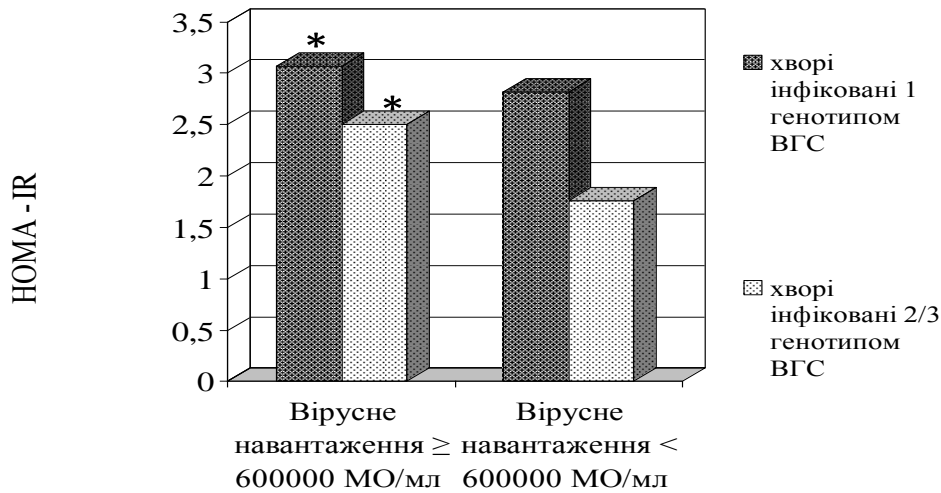


Рис. 6.5 Залежність значення НОМА-ІР від вірусного навантаження (\* –  $p < 0,05$  між хворими, інфікованими 1 генотипом ВГС і 2/3 генотипом ВГС з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл)).

## 6.5. Резюме

Підсумовуючи все вищезазначене в даному розділі можна зробити наступні висновки, що ІР в 1,5 рази частіше виявлялась серед хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, що узгоджується з даними світової літератури про асоціацію ІР з 1 генотипом вірусу через зниження експресії субстрат інсулінового-рецептора 1 (СІР-1) та 2 (СІР-2) та пригнічення тирозинового фосфорилування.

При визначенні залежності частоти виявлення ІР від стадії фіброзу печінки встановлено, що у хворих з ХГС і тяжким фіброзом із трансформацією в цироз печінки (F3-4) ІР визначалась істотно частіше порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) ( $p < 0,05-0,001$ ). В свою чергу, у хворих з початковими стадіями фіброзу (F1-2) ІР істотно частіше зустрічалась серед хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, що в черговий раз вказує на існування асоціації ІР з 1 генотипом ВГС через вірус-залежні механізми і проявляється вже на початкових стадіях фіброзу печінки ( $p < 0,05$ ). Між хворими, які інфіковані 1 та 2/3 генотипом ВГС з



вираженим фіброзом печінки (F3-4) статистично значимої різниці за частотою виявлення ІР не встановлено, що можливо пов'язано із розвитком ІР внаслідок виражених фібротичних змін в печінці, де генотип вірусу вже не має особливого значення.

Оцінюючи залежність значення НОМА-ІР від стадії фіброзу печінки було встановлено, що у хворих з вираженим фіброзом печінки (F3-4) середні значення НОМА-ІР були істотно вищими порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) незалежно від генотипу вірусу ( $p < 0,0001$ ).

При визначенні частоти виявлення ІР в залежності від тривалості захворювання із застосуванням статистичного методу Пірсона була виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання, тобто, із збільшенням тривалості захворювання істотно збільшувалась частота виявлення ІР 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 ІР.

Оцінюючи частоту виявлення ІР у хворих з ХГС в залежності від вірусного навантаження з'ясувалось, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС частота виявлення ІР залежала від вірусного навантаження, тобто, у хворих з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) ІР зустрічалась в 1,6 рази частіше, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) ( $p < 0,05$ ), що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даній категорії пацієнтів. У хворих, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу ГС залежності частоти виявлення ІР від вірусного навантаження не виявлено.

При оцінці залежності значення НОМА-ІР від вірусного навантаження було встановлено, що у хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу та високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) значення НОМА-ІР були істотно вищими порівняно із хворими, інфікованими 2/3 генотипом ВГС, які також мають високе вірусне навантаження ( $\geq 600000$  МО/мл) ( $p = 0,01$ ) і вищими, але не істотно, ніж у хворих, які також інфіковані 1 генотипом вірусу, але з низьким вірусним

навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл). В той час, у хворих, які інфіковані 1 генотипом вірусу з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) середні значення НОМА-ІР хоч і були вищими, ніж у хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу, які також мають низьке вірусне навантаження ( $\leq 600000$  МО/мл), але різниця виявилась статистично не істотною. Таким чином, підтверджується гіпотеза про те, що у хворих, інфікованих 1 генотипом високе вірусне навантаження може спричиняти як появу, так і розвиток більш вираженої ІР, що проявляється більш високими значеннями НОМА-ІР.

### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу**

1. Кулеш О. В. Частота виявлення інсулінорезистентності у хворих на хронічний гепатит С / О. В. Кулеш // Український науково – медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 1, спец. вип. – С. 81. [ *Матеріали міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої Всесвітньому дню здоров'я 2012 року, 5-6 квітня 2012 року м. Київ, Україна* ].

2. 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 проведено обґрунтування вибраного напрямку дослідження, збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів, сформульовані критерії, що характеризують спосіб, та висновки дослідження*).

## РОЗДІЛ 7

### ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С НА ФОНІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

#### **7.1. Ефективність неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності у хворих з хронічним гепатитом С**

З метою оцінки та порівняння ефективності існуючих методів корекції ІР, у хворих з ІР застосовували неспецифічний медикаментозний, а саме метформін по 20 мг/кг маси тіла на добу та немедикаментозний (модифікація способу життя) методи корекції ІР. Метформін був призначений 34 (53,1%) хворим І (основної) групи, серед них 23 (67,6%) хворих з ХГС 1 генотипом і 11 (32,4%) хворих з ХГС 2/3 генотипом. В свою чергу, немедикаментозний (модифікація способу життя) метод корекції ІР був призначений іншим 30 (46,9%) хворим основної групи, серед них було 17 (56,7%) хворих з ХГС 1 генотипу та 13 (43,3%) хворих з ХГС 3 генотипу. Значення показника НОМА-ІР визначались до початку призначення лікування та після 3-х місяців лікування. Так, у групі хворих, яким призначався метформін, як у 23 (67,6%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС, так і у 11 (32,4%) хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу ГС значення НОМА-ІР істотно зменшилось порівняно із значенням НОМА-ІР до початку лікування і становило 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 ( $p < 0,01-0,05$ ) (табл. 7.1). Також у 23 (67,6%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та у 11 (32,4%) хворих, інфікованих 2/3 генотипом вірусу, відмічалось зменшення активності АлАТ порівняно із початком призначення метформіну і становило 118 (47,1-151,1) Од/л і 98,8 (87,95-129,4) Од/л проти 126 (52-169,2) Од/л і 135 (107,65-159,15) Од/л відповідно, але при статистичних розрахунках різниця виявилась не істотною.

**Ефективність медикаментозного (метформін по 20 мг/кг маси тіла на добу) методу корекції інсулінорезистентності у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС**

Показник	Метформін по 20 мг/кг маси тіла на добу (n=34)			
	До лікування		Після лікування	
	1 генотип (n=23)	3 генотип (n=11)	1 генотип (n=23)	3 генотип (n=11)
НОМА-IR Me (НК-ВК)	3,18 (2,77-3,71)**	3,62 (3,31-4,03) *	2,81 (2,57-3,15)**	3,19 (2,86-3,29)*

Примітки: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,01$  (різниця є статистично істотною при рівні значущості 0,05). Обчислено за допомогою критерію Стьюдента для парних даних та критерію знакових рангів Уїлкоксона.

В групі хворих, яким в якості корекції ІР призначали модифікацію способу життя як у 17 (56,7%) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу, так і у 13 (43,3%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС середні значення НОМА-IR хоч і зменшились після лікування, але істотної різниці виявлено не було – 3,27 (2,72-4,0) і 3,7 (3,41-4,36) проти 3,07 (2,64-3,8) і 3,17 (2,95-3,86) (табл. 7.2). У 17 (56,7%) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу та у 13 (43,3%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС також відмічалось зменшення активності АлаТ порівняно із початком лікування і становило 95 (46-165,8) Од/л та 97 (56-118) Од/л порівняно із 102 (52-178,8) Од/л та 113,3 (68-128) Од/л, але різниця була статистично не істотною.

Таким чином, можна зробити висновок, що призначення метформіну протягом 3-х місяців у зазначеній дозі виявилось ефективним способом корекції ІР у хворих на ХГС, але малоефективним щодо зменшення вираженості цитолітичного синдрому, хоч активність АлаТ і зменшувалась після лікування, але різниця була не істотною, незалежно від генотипу ВГС. В свою чергу,

призначення немедикаментозного способу корекції ІР (модифікації способу життя) виявилось малоефективним як в якості корекції ІР, так і щодо зменшення вираженості цитолітичного синдрому, хоч і відмічалось деяке зменшення активності АлаТ, але різниця була, також, статистично не значимою, незалежно від генотипу ВГС.

Таблиця 7.2

**Ефективність не медикаментозного (модифікація способу життя) методу корекції інсулінорезистентності у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС**

Показник	Модифікація способу життя (n=30)			
	До лікування		Після лікування	
	1 генотип (n=17)	3 генотип (n=13)	1 генотип (n=17)	3 генотип (n=13)
НОМА-ІР Ме (НК-ВК)	3,27 (2,72-4,0)	3,7 (3,41-4,36)	3,07 (2,64-3,8)	3,17 (2,95-3,86)

Примітка. Обчислено за допомогою критерію Стьюдента для парних даних та критерію знакових рангів Уїлкоксона, різниця виявилась статистично не істотною при рівні значущості 0,05.

Враховуючи значний негативний вплив МС на клініко-лабораторний перебіг та прогресування фіброзу печінки, оцінювалась й залежність ефективності застосування вищезазначених методів корекції ІР від наявності МС. Виявилось, що у 14 (41,2%) хворих, інфікованих 1 генотипом ХГС та у 3 (8,8%) хворих, інфікованих 3 генотипом ГС з ІР і без ознак МС, яким призначався метформін, середнє значення НОМА-ІР становило 2,63 (2,45-2,8) та 2,74 (2,73-2,97), що було меншим порівняно із початком лікування, де значення НОМА-ІР становило 2,88 (2,6-3,21) та 2,9 (2,89-3,21) відповідно, але різниця виявилась не істотною. В той час, як у 9 (26,5%) хворих, які інфіковані 1 генотипом ГС та у 8 (23,5%) хворих, інфікованих 2/3 генотипом ВГС, яким також призначався метформін, але з ІР, що розвинулась на фоні МС, відмічалось істотне зниження середнього значення

НОМА-ІР порівняно із початком лікування, і становило 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 ( $p < 0,05$ ) (рис. 7.1).

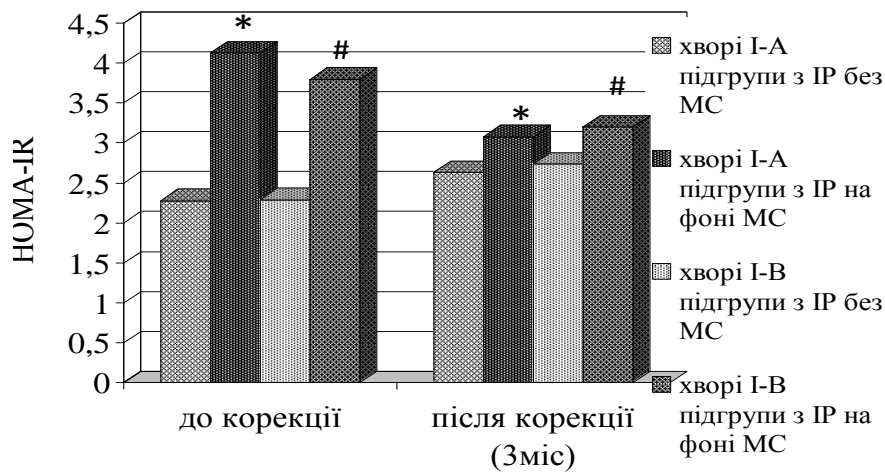


Рис. 7.1. Ефективність медикаментозного (метформін по 20 мг/кг маси тіла на добу) методу корекції ІР у хворих на ХГС в залежності від наявності МС (\* –  $p < 0,05$  між хворими I-A підгрупи з ІР на фоні МС до і після корекції; # –  $p < 0,05$  між хворими I-B підгрупи з ІР на фоні МС до і після корекції).

В групі хворих, яким призначалась модифікація способу життя з метою корекції ІР, як у 12 (40,0%) хворих, інфікованих 1 генотипом ХГС та у 3 (10,0%) хворих, інфікованих 3 генотипом ГС з ІР без МС, так і у 5 (16,7%) хворих з 1 генотипом та у 10 (33,3%) хворих з 3 генотипом ВГС, але з ІР, що розвинулась на фоні МС, середні значення НОМА-ІР хоч і зменшувались порівняно із початком лікування, але різниця виявилась статистично не істотною, що становило 3,16 (2,72-3,5) та 3,03 (2,95-3,22) і 4,0 (3,27-4,8) та 3,96 (3,64-4,5) порівняно із 3,0 (2,63-3,37) та 2,83 (2,75-2,89) і 3,8 (3,07-4,3) та 3,62 (3,03-3,93) (рис. 7.2).

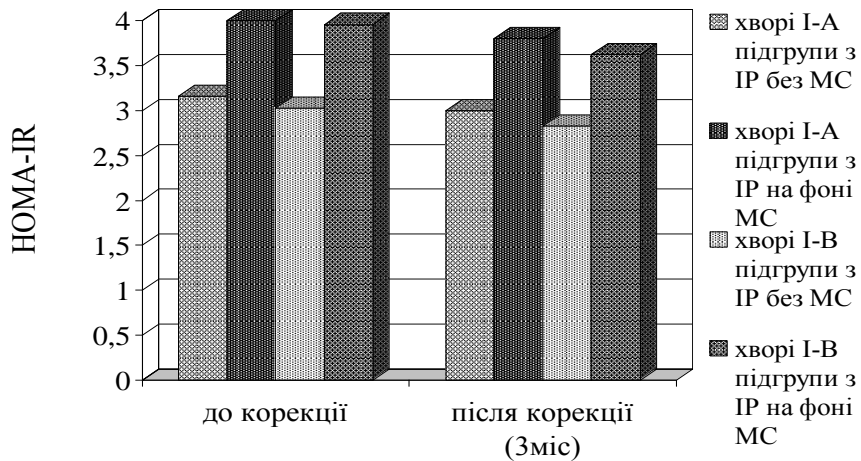


Рис. 7.2. Ефективність не медикаментозного (модифікація способу життя) методу корекції IP у хворих на ХГС в залежності від наявності MC.

Оцінюючи вплив зазначених методів корекції IP на вираженість цитолітичного синдрому в залежності від генотипу вірусу та наявності MC було встановлено, що у хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС з IP, як на фоні MC, так і без відмічалось зниження активності АлАт порівняно із початком лікування, але різниця була статистично не значимою. Так, у 14 (41,2%) хворих, інфікованих 1 генотипом ХГС та у 3 (8,8%) хворих, які інфіковані 3 генотипом ГС з IP і без ознак MC, так і у 9 (26,5%) хворих, які інфіковані 1 генотипом ГС та у 8 (23,5%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, але з IP, що розвинулась на фоні MC, середні значення активності АлАТ хоч і зменшувались порівняно із початком лікування, але різниця була статистично не істотною, що становило 54,55 (43,73-104,75) Од/л та 97,9 (67,2-98,35) Од/л і 150 (139-198) Од/л та 123,15 (93,38-149,55) Од/л проти 60,5 (49-116) Од/л та 102 (69,5-110,5) Од/л і 171 (167-248,1) Од/л та 155,5 (129,58-186,48) Од/л відповідно. Подібна картина стосується й хворих, яким призначали модифікацію способу життя, так, у 12 (40,0%) хворих, інфікованих 1 генотипом ХГС та у 3 (10,0%) хворих, інфікованих 3 генотипом ГС з IP без MC, так і у 5 (16,7%) хворих з 1 генотипом та у 10 (33,3%) хворих з 3 генотипом ВГС, але з IP, що розвинулась на фоні MC, середні значення активності АлАТ, також зменшувались порівняно із початком лікування і становили 62,75 (38,3-121,05) Од/л та 56 (46,65-87,5) Од/л і 183 (165,8-273) Од/л та 102 (77,38-116) Од/л проти

77,5 (43,5-124,35) Од/л та 68 (53,8-95,5) Од/л і 190 (178,8-305) Од/л та 117,3 (90,88-133,25) Од/л відповідно, але, як зазначалось раніше, різниця була статистично не істотною.

Виходячи із цього можна стверджувати, що призначення метформіну із розрахунку 20 мг/кг/добу, в якості корекції ІР є ефективним лише у хворих з ІР на фоні МС і майже не ефективним у хворих з ІР без МС, незалежно від генотипу ВГС, що ще раз вказує на участь вірусу у розвитку ІР у даної категорії пацієнтів. Призначення метформіну хоч і впливало на вираженість цитолітичного синдрому, знижуючи активність АлАт як у хворих з ІР на фоні МС, так і хворих з ІР без МС, незалежно від генотипу вірусу ГС, але не істотно, що можливо обумовлено короткою тривалістю лікування у хворих з ІР на фоні МС і низькою ефективністю у хворих з ІР без МС, де ІР має вірус-індуковану природу.

Призначення модифікації способу життя в якості корекції ІР і в якості зменшення вираженості цитолітичного синдрому виявилось малоефективним у хворих обох генотипів, як на фоні МС, так і без, що з найбільшою імовірністю пов'язано з низьким відсотком хворих з ІР метаболічного генезу, які дотримувались рекомендацій. Лише 6-9% хворих за нашими даними і за даними світової літератури в реаліях дотримуються цих рекомендацій щодо відсутності вагомого впливу на хворих з ІР, яка розвинулась внаслідок вірусного, а не метаболічного впливу [119-121].

## **7.2. Ефективність протівірусної терапії на фоні неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності у хворих хронічним гепатитом С в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому: вірусологічна відповідь**

Специфічну комбіновану ПВТ препаратами пегельованого інтерферону альфа-2в і альфа-2а та рибавіріну отримали 57 пацієнтів з ХГС. Серед них були 31 (54,4%) пацієнт, інфікований 1 генотипом ВГС та 26 (45,6%) пацієнтів, інфікованих 3 генотипом ВГС. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності



та безпеки проводився на підставі міжнародних рекомендацій по веденню хворих на ХГС, що приймають стандартну ПВТ (EASL, 2012-2014) на наступних етапах:

- 4 тиждень лікування – оцінювались досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ);
- 12 тиждень – рання вірусологічна відповідь (РВВ);
- 12-24 тиждень – уповільнена вірусологічна відповідь (УВВ);
- 24-48 тиждень – безпосередня вірусологічна відповідь (БВВ);
- 24 тиждень після закінчення терапії – стійка вірусологічна відповідь (СВВ) [138-140].

Також паралельно із оцінкою вірусологічної відповіді здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді у відповідних часових точках спостереження.

Аналіз ефективності ПВТ серед всіх 57 пролікованих пацієнтів встановив досягнення швидкої вірусологічної відповіді у 23 (40,4%) хворих, ранньої вірусологічної відповіді – у 15 (26,3%), уповільненої вірусологічної відповіді – у 8 (14,0%), безпосередньої вірусологічної відповіді – у 49 (86,0%) та стійкої вірусологічної відповіді – у 43 (75,4%) пацієнтів.

При оцінці ефективності проведеної ПВТ встановлено, що частота досягнення СВВ серед усіх пацієнтів становила 73,7% (42 з 57 пацієнтів). При розподілі в залежності від генотипу ВГС вища частота СВВ реєструвалась серед пацієнтів, інфікованих 3 генотипом, що відповідає літературним даним, та виявлялась у 23 із 26 пацієнтів (88,5%), інфікованих даним генотипом, в той час як серед пацієнтів, інфікованих 1 генотипом частота досягнення СВВ становила 61,3% (у 19 з 31 пацієнтів) ( $p < 0,05$ ) (рис. 7.3).

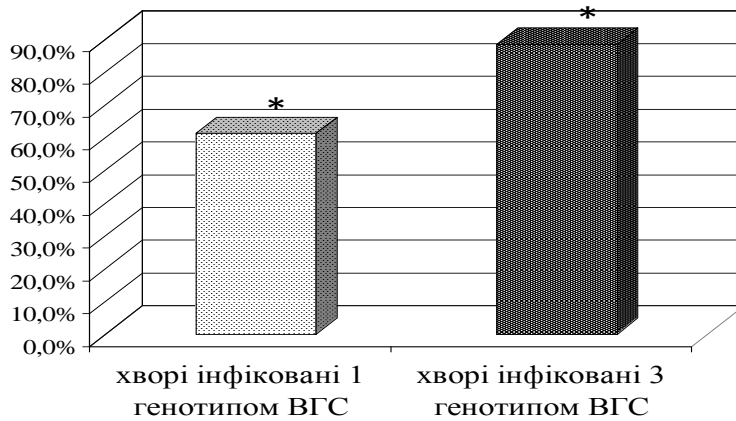


Рис. 7.3. Ефективність ПВТ у хворих на ХГС в залежності від генотипу ВГС за частотою досягнення СВВ (\* –  $p < 0,05$  між хворими, інфікованими 1 генотипом ВГС і хворими, які інфіковані 3 генотипом ВГС).

З метою оцінки ефективності ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР із 37 (65,%) пацієнтів з ІР, 19 (51,4%) хворим було продовжено прийом метформіну у зазначеній дозі на всьому протязі призначення ПВТ, серед них 12 (63,2%) хворих з ХГС 1 генотипу і 7 (36,8%) хворих з ХГС 3 генотипу. Іншим 18 (48,6%) хворим з ІР, які приймали стандартну ПВТ, було продовжено модифікацію способу життя протягом усього періоду лікування. Серед них 11 (61,1%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 7 (38,9%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС. Оцінку рівня динаміки НОМА-ІР визначали через 24 тиж. після закінчення ПВТ. Із 20 (35,0%) хворих з ХГС без ІР, яким була призначена стандартна ПВТ, виявилось 8 (40,0%) хворих з ХГС 1 генотипу і 12 (60,0%) хворих з ХГС 3 генотипу.

Ефективність ПВТ з частотою досягнення вірусологічної відповіді у хворих на ХГС з 1 та 3 генотипом ВГС без ІР та на фоні ІР із застосуванням неспецифічних методів корекції ІР наведені у таблиці 7.3.

Незважаючи на відсутність статистично істотної різниці за частотою досягнення вірусологічної відповіді між генотипами вірусу при порівнянні хворих, що приймали ПВТ + метформін в якості корекції ІР, ПВТ + модифікацію способу життя і хворими з ХГС без ІР, яким також було призначено ПВТ, що обумовлено малою кількістю спостережень, було встановлено, що найнижча

частота досягнення як ШВВ, БВВ, так і СВВ була у хворих, яким призначалась ПВТ + модифікація способу життя, як серед хворих, інфікованих 1 генотипом, так і серед хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, що з найбільшою імовірністю пов'язано з низьким відсотком хворих, які дотримувались рекомендацій. Так, серед хворих, яким призначалась ПВТ + модифікація способу життя, ШВВ досягло 18,2% (2 із 11) хворих, інфікованих 1 генотипом і 28,6% (2 із 7) хворих, які інфіковані 3 генотипом вірусу ГС, що було в 1,8 і 2 рази менше, ніж у хворих, яким призначалась ПВТ + метформін, де ШВВ досягло 33,3% (4 із 12) хворих, інфікованих 1 генотипом і 57,1% (4 із 7) хворих, інфікованих 3 генотипом та в 2 і 2,3 рази менше, ніж у хворих з ХГС без ІР, де ШВВ досягло 37,5% (3 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом і 66,7% (8 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС. В той час, частота досягнення ШВВ у хворих, інфікованих 1 та 3 генотипами ВГС, що приймали ПВТ + метформін, практично не відрізнялась від хворих з ХГС обох генотипів без ІР; 33,3% (4 із 12) і 57,1 (4 із 7) порівняно із 37,5% (3 із 8) і 66,7% (8 із 12) відповідно. Частота досягнення РВВ і УВВ практично не відрізнялась як між хворими обох генотипів в середині кожної групи, так і між хворими, яким призначалась ПВТ і корекція ІР та хворими з ХГС без ІР. Таким чином, серед хворих, що приймали ПВТ + метформін, РВВ і УВВ досягло 25,0% (3 із 12) і 16,7% (2 із 12) хворих відповідно, які інфіковані 1 генотипом вірусу та 28,6% (2 із 7) і 14,3% (1 із 7) хворих, що інфіковані 3 генотипом вірусу ГС. Серед хворих з ХГС, яким призначали ПВТ + модифікацію способу життя частота досягнення РВВ і УВВ становила 27,3% (3 із 11) і 18,2% (2 із 11) хворих відповідно, які інфіковані 1 генотипом вірусу та 28,6% (2 із 7) і 14,3% (1 із 7) хворих відповідно, що інфіковані 3 генотипом ВГС. В свою чергу, серед хворих з ХГС без ІР, яким була призначена ПВТ, РВВ і УВВ досягло 25,0% (2 із 8) і 12,5% (1 із 8) хворих відповідно, інфікованих 1 генотипом ХГС та 25,0% (3 із 12) і 8,3 (1 із 12) хворих відповідно, які інфіковані 3 генотипом вірусу ГС. Частота досягнення БВВ була найнижчою у групі хворих, що приймали ПВТ + модифікацію способу життя як серед хворих, інфікованих 1, так і серед хворих, що інфіковані 3 генотипом ВГС порівняно як з групою хворих, що приймали ПВТ

+ метформін, так і з групою хворих з ХГС без ІР, яким призначалась ПВТ і становила 63,7% (7 із 11) у хворих, інфікованих 1 генотипом та 85,7% (6 із 3) хворих, інфікованих 3 генотипом порівняно із 83,3% (10 із 12) хворих, які інфіковані 1 генотипом і 100% (7 із 7) хворих, які інфіковані 3 генотипом ВГС у групі, що приймали ПВТ + метформін та 87,5% (7 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом і 100% (12 із 12) хворих, що інфіковані 3 генотипом вірусу, у групі хворих з ХГС без ІР, які приймали ПВТ. Частота досягнення БВВ у групі, де було призначено ПВТ + метформін серед хворих з 1 та 3 генотипами вірусу практично не відрізнялась від хворих обох генотипів ВГС, що входять у групу хворих з ХГС без ІР. Так, БВВ досягли 83,3% (10 із 12) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу і всі 100% (7 із 7) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС у групі хворих, яким було призначено ПВТ + метформін порівняно із 87,5% (7 із 8) хворих інфікованих 1 генотипом вірусу і 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, що входять у групу хворих з ХГС без ІР, яким призначено ПВТ.

Частота досягнення СВВ відповіді була також найнижчою у групі хворих, яким призначалась ПВТ + модифікація способу життя, як у хворих інфікованих 1 генотипом, де СВВ досягли 45,5% (5 із 11) хворих, так і у хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС, де СВВ досягли 71,4% (5 із 7) хворих порівняно, як з групою хворих, яким призначалась ПВТ + метформін, де СВВ досягли 66,7% (8 із 12) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу і 85,7% (6 із 7) хворих інфікованих 3 генотипом вірусу, так і з групою хворих ХГС без ІР, що приймали ПВТ, де СВВ досягли 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС і 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС. В свою чергу частота досягнення СВВ серед хворих, що приймали ПВТ + метформін, інфікованих як 1 генотипом, де СВВ досягли, як зазначалось раніше, 66,7% (8 із 12) хворих, так і 3 генотипом ВГС, де СВВ досягли 85,7% (6 із 7) хворих, мало чим відрізнялась від хворих, інфікованих 1 генотипом і хворих інфікованих 3 генотипом вірусу, що входять у групу хворих з ХГС без ІР, де СВВ досягли 75,0% (6 із 8) хворих з 1 генотипом і усі 100% (12 із 12) хворих з 3 генотипом (табл. 7.3).

**Оцінка ефективності ПВТ на фоні методів корекції ІР за частотою  
досягнення СВВ в залежності від генотипу ВГС**

Вірусологічна відповідь	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	
	1 генотип (n=12)	3 генотип (n=7)	1 генотип (n=11)	3 генотип (n=7)	1 генотип (n=8)	3 генотип (n=12)
ШВВ	4 (33,3%)	4 (57,1%)	2 (18,2%)	2 (28,6%)	3 (37,5%)	8 (66,7%)
РВВ	3 (25,0%)	2 (28,6%)	3 (27,3%)	2 (28,6%)	2 (25,0%)	3 (25,0%)
УВВ	2 (16,7%)	1 (14,3%)	2 (18,2%)	1 (14,3%)	1 (12,5%)	1 (8,3%)
БВВ	10 (83,3%)	7 (100%)	7 (63,7%)	6 (85,7%)	7 (87,5%)	12 (100%)
СВВ	8 (66,7%)	6 (85,7%)	5 (45,5%)	5 (71,4%)	6 (75,0%)	12 (100%)

Враховуючи той факт, що у хворих з ХГС на фоні ІР, яким призначали ПВТ + модифікацію способу життя в якості корекції ІР, ефективність ПВТ виявилась найгіршою, порівняно як із хворими, що приймали ПВТ + метформін в якості корекції ІР, так і з хворими ХГС, що приймали ПВТ, але без ІР незалежно від генотипу вірусу ГС. Це дає підстави говорити, що модифікація способу життя виявилась не ефективною в якості корекції ІР, яка може впливати на результати ПВТ. В той час, ефективність ПВТ у хворих на ХГС з ІР, яким призначався метформін в якості корекції ІР, практично не відрізнялась від результатів ПВТ у хворих з ХГС без ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС. Це дає можливість стверджувати, що призначення метформіну хворим з ІР на фоні проведення ПВТ значною мірою покращує ефективність ПВТ.

Однак, оцінивши ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР в залежності не тільки від генотипу, а й від наявності МС встановлено, що результати ПВТ були не істотно, що пов'язано з малою кількістю хворих, але гірші у хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя порівняно як з хворими на ХГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + метформін, так і з хворими на ХГС без ІР, інфікованими як 1, так і 3 генотипом ВГС, в той час, результати ПВТ у хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які

приймали ПВТ + метформін не відрізнялись від хворих з ХГС без ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС, що приймали ПВТ. Також не було виявлено різниці у результатах ПВТ серед хворих обох генотипів ВГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя порівняно як із хворими обох генотипів ВГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + метформін, так і з хворими обох генотипів ВГС без ІР, які також приймали ПВТ. Таким чином, СВВ досягли 20,0% (1 із 5) хворих, що інфіковані 1 генотипом вірусу ГС та 50,0% (2 із 4) хворих, що інфіковані 3 генотипом ВГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя порівняно з 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС і 100% (4 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + метформін і порівняно з 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу ГС та 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС, але без ІР, що приймали ПВТ. В той час, СВВ досягли 66,7% (4 із 6) хворих, що інфіковані 1 генотипом ВГС та 100% (3 із 3) хворих, що інфіковані 3 генотипом ВГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя порівняно з 62,5 % (5 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу ГС та 66,7% (2 із 3) хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + метформін та порівняно з 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом вірусу ГС та 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС, але без ІР, що приймали ПВТ (рис. 7.4).

Отримані результати показують, що модифікація способу життя не мала істотного впливу на ІР, як метаболічного походження, яка, як показує дослідження, погіршує результати ПВТ, так і вірус-індукованого походження, яка, в свою чергу, не впливала на ефективність ПВТ у хворих з ХГС обох генотипів вірусу. В той час, призначення метформіну виявилось ефективним методом корекції ІР лише метаболічного генезу, що поліпшувало ефективність ПВТ, збільшуючи частоту досягнення СВВ у даній категорії пацієнтів та не впливало на вірус-індуковану ІР у хворих, інфікованих як 1, так і 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.

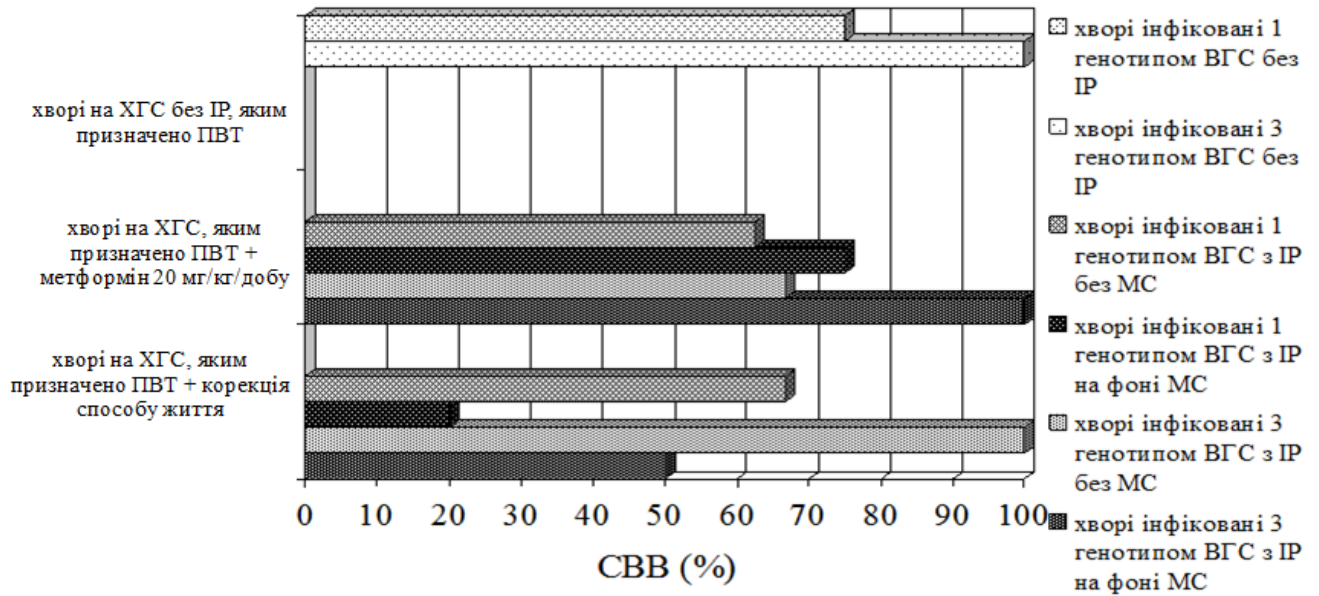


Рис. 7.4. Ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР в залежності від генотипу ВГС і наявності МС за частотою досягнення СВВ.

### 7.3. Ефективність протівірусної терапії на фоні неспецифічних методів корекції інсулінорезистентності в залежності від генотипу вірусу та наявності метаболічного синдрому: біохімічна відповідь

При проведенні аналізу ефективності ПВТ серед усіх 57 пацієнтів, що пройшли курс стандартної ПВТ, здійснювалась оцінка досягнення біохімічної відповіді на терапію у відповідні часові інтервали оцінки досягнення вірусологічної відповіді, оцінювалось досягнення нормалізації трансаміназ на 4 тиж., 12 тиж. терапії, в кінці курсу терапії та через 24 тиж. по її завершенні. Серед усіх пролікованих пацієнтів швидка нормалізація активності трансаміназ на 4 тиж. терапії реєструвалась у 31 (54,4%) хворих, нормальна активність трансаміназ в кінці терапії реєструвалась у 49 (86,0%) хворих та стійка біохімічна відповідь (нормальна активність трансаміназ через 24 тиж. по завершенні терапії, СВВ) реєструвалась у 44 (77,2%) пацієнтів. Частота досягнення біохімічної відповіді при проведенні стандартної ПВТ наведена у таблиці 7.4.

**Частота досягнення біохімічної відповіді у хворих на ХГС**

Частота досягнення біохімічної відповіді (n=57)								
Біохімічна відповідь	4 тиж.		12 тиж.		24-48 тиж.		СБВ	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
		31	54,4%	43	75,4%	49	86,0%	44

Частота досягнення СБВ, як й частота досягнення СВВ, була вищою серед хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС порівняно із хворими, інфікованими 1 генотипом ВГС і становила 88,5% ( 23 із 26) хворих проти 67,7% (21 із 31) хворих відповідно, але при статистичних розрахунках різниця виявилась статистично не істотною.

Однак, оцінивши ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР в залежності не тільки від генотипу, а й від наявності МС встановлено, що частота досягнення СБВ, як й частота досягнення СВВ була не істотно, що пов'язано з малою кількістю хворих, але гіршою у хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя і становила 20,0% (1 із 5) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 50,0% (2 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС порівняно як з хворими на ХГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + метформін, де СБВ досягли 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, так і з хворими на ХГС без ІР, де СВВ досягли 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом та 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС. В той час, частота досягнення СВВ у хворих на ХГС з ІР на фоні МС, які приймали ПВТ + метформін не відрізнялась від хворих з ХГС без ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС, які приймали ПВТ, що становило 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС проти 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом та 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС відповідно. Також не було виявлено



різниці у частоті досягнення СБВ серед хворих на ХГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + модифікацію способу життя, де СБВ досягли 83,3% (5 із 6) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 100% (3 із 3) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС порівняно як із хворими на ХГС з ІР без МС, які приймали ПВТ + метформін, де СБВ досягли 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 100% (3 із 3) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, так і з 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом та 100% (12 із 12) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, але без ІР, які приймали ПВТ (рис 7.5). Із наведених даних видно що, модифікація способу життя не впливала на частоту досягнення СБВ у хворих обох генотипів ВГС з ІР як метаболічного, так і вірус-індукованого генезу. В свою чергу, призначення метформіну у зазначеній дозі підвищило частоту досягнення СБВ серед хворих обох генотипів ВГС з ІР метаболічного генезу і не вплинуло на частоту досягнення СБВ у хворих обох генотипів ВГС з ІР вірус-індукованого походження.

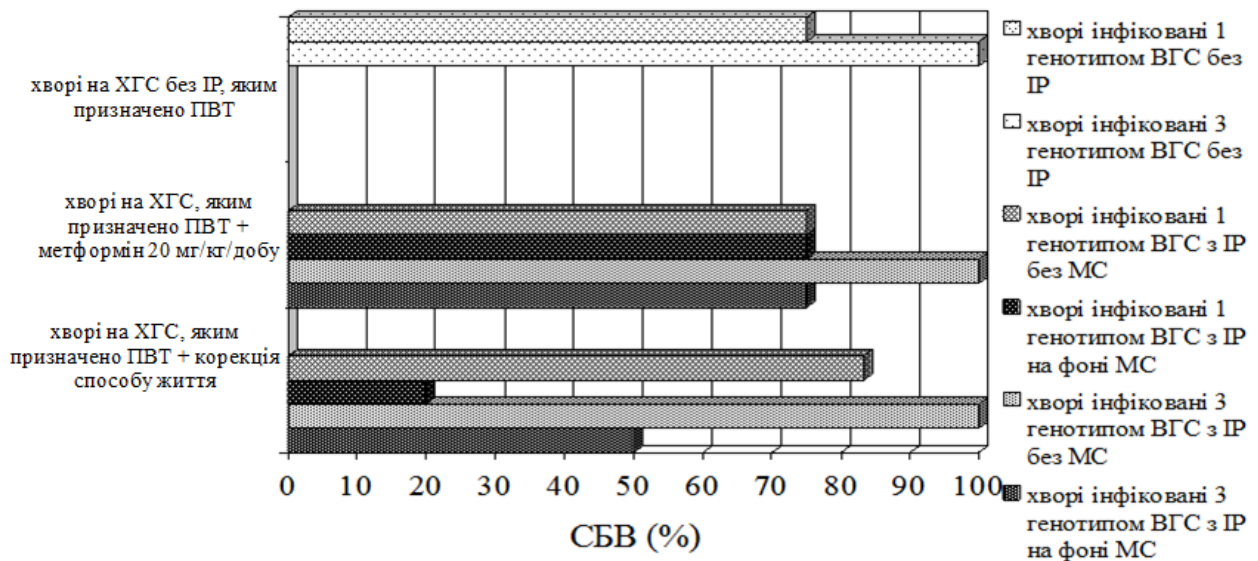


Рис. 7.5. Оцінка ефективності ПВТ на фоні методів корекції ІР за частотою досягнення СБВ в залежності від генотипу ВГС та наявності МС.

#### 7.4. Вплив ефективної противірусної терапії на значення НОМА-ІР у хворих з хронічним гепатитом С на фоні інсулінорезистентності

Оцінюючи 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 СБВ,

середні значення НОМА-ІР були істотно меншими порівняно із хворими на ХГС з ІР, які не досягли СВВ, незалежно від генотипу вірусу ( $p < 0,01-0,05$ ). Таким чином, у 13 (54,2%) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та у 11 (45,8%) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС з ІР, що досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР були істотно меншими, ніж у 10 (76,9%) хворих, які інфіковані 1 генотипом вірусу ГС та у 3 (23,9%) хворих, інфікованих 3 генотипом ГС з ІР, але які не досягли СВВ і становило 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 ( $p < 0,01-0,05$ ).

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, переважно метаболічного генезу, які досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР були істотно вищими ніж у хворих на ХГС, які також досягли СВВ, але з ІР, яка, з найбільшою імовірністю, була вірус-індукованого генезу, у хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС ( $p < 0,01-0,05$ ). Так, у 4 (30,8%) хворих, які були інфіковані 1 генотипом ВГС з ІР на фоні МС середнє значення НОМА-ІР становило 3,0 (2,88-3,1), що виявилось істотно вищим порівняно із 9 (69,2%) хворими, які також були інфіковані 1 генотипом ВГС з ІР, але без ознак наявності МС, де середнє значення НОМА-ІР становило 2,69 (2,62-2,76) ( $p < 0,01$ ). Аналогічна картина стосується й хворих, що були інфіковані 3 генотипом вірусу, де у 6 (54,5%) хворих, які були інфіковані 3 генотипом вірусу ГС з ІР, що діагностувалась в рамках МС і досягли СВВ, середнє значення НОМА-ІР становило 3,35 (3,0-3,56), що було значно вищим, ніж у 5 (45,5%) хворих, які також досягли СВВ і були інфіковані 3 генотипом вірусу ГС з ІР, але без МС, де середнє значення НОМА-ІР становило 2,69 (2,65-2,74) ( $p < 0,05$ ) (рис 7.6). 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 вірусу ГС у формуванні і розвитку вірус-індукованої ІР.

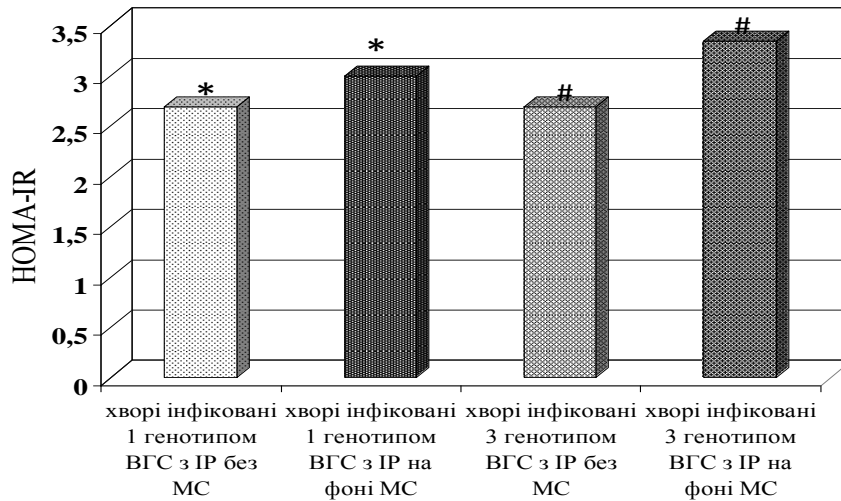


Рис. 7.6 Значення HOMA-IR в залежності від наявності МС у хворих на ХГС з ІР, які досягли СВВ (\* –  $p < 0,01$  між хворими на ХГС з ІР без МС і хворими на ХГС на фоні МС, інфікованими 1 генотипом ВГС; # –  $p < 0,05$  між хворими на ХГС з ІР без МС і хворими на ХГС з ІР на фоні МС, інфікованими 3 генотипом ВГС).

#### *Клінічні приклади:*

Приклад 1. Хворий Н., 36 р. (амбулаторна карта № 13), звернувся у відділення гепатологічного центру МКЛ №15 04.02.2012 р. з метою дообстеження та вирішення питання стосовно специфічної ПВТ. Пред'являв скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, періодичні больові відчуття в області правого підребер'я та епігастральній ділянці, гіркоту в роті.

Вперше anti HCV «+» методом ІФА були виявлені в 2006 р. З 2006 р. періодично отримував лікування гепатопротекторами.

За період спостереження в гепатологічному центрі рівень загального білірубіну коливався в межах 14,1-17,8-15,2 мкмоль/л, рівень активності АлАТ 457-721-504 Од/л, АСТ 150-348-431-303 Од/л, рівень ГГТП 260-465-233 Од/л.

При обстеженні пацієнта у відділенні виявлено наявність ІР (НОМА-IR 4,78), що діагностувалась на фоні метаболічного синдрому, який діагностували за результатами антропометричних даних, виявлено ожиріння II ступеня (ІМТ=35,5  $\text{кг}/\text{м}^2$ ); глікемія натще 6,3 ммоль/л; АТ 150/90 мм рт.ст.. При огляді виявлено збільшення розмірів печінки та селезінки. За даними УЗД виявлено

ознаки хронічного гепатиту, підтверджено наявність гепатолієнального синдрому, виявлено наявність портальної гіпертензії (розширення ворітної вени до 1,6 см та селезінкової вени до 0,97 см, порушення портальної гемодинаміки по гіпотонічному типу), а також виявлено ознаки стеатозу печінки III ступеня, дифузні зміни підшлункової залози (рис. 7.7).

Лабораторні дані. Клінічний аналіз крові – без особливостей, окрім прискореної ШОЕ (17 мм/год). Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін – 19,8 ммоль/л, активність АЛТ 468 Од/л, активність АСТ – 289 Од/л, ГГТП – 242 Од/л; загальний білок – 77,8 г/л; тимолова проба – 16,4 од. Ліпідний профіль: ЗХ – 6,5 ммоль/л, ТГ – 2,8 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,91 ммоль/л, ЛПДНЩ – 0,98 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,67 ммоль/л, індекс атерогенності – 6,3 од. При дослідженні крові на маркери ВГ виявлено: RNA HCV «+» методом ПЛР; HBsAg «-», anti HBcor Ig M «-», anti HBcor Sg G «-». Проведено гепатитування ВГС – виявлено 1в генотип. Вірусне навантаження  $3,43 \cdot 10^6$  МО. Аутоімунні маркери: ANA, AMA – від'ємні. ТТГ, АТПО, Т3, Т4 – в межах референтних значень.

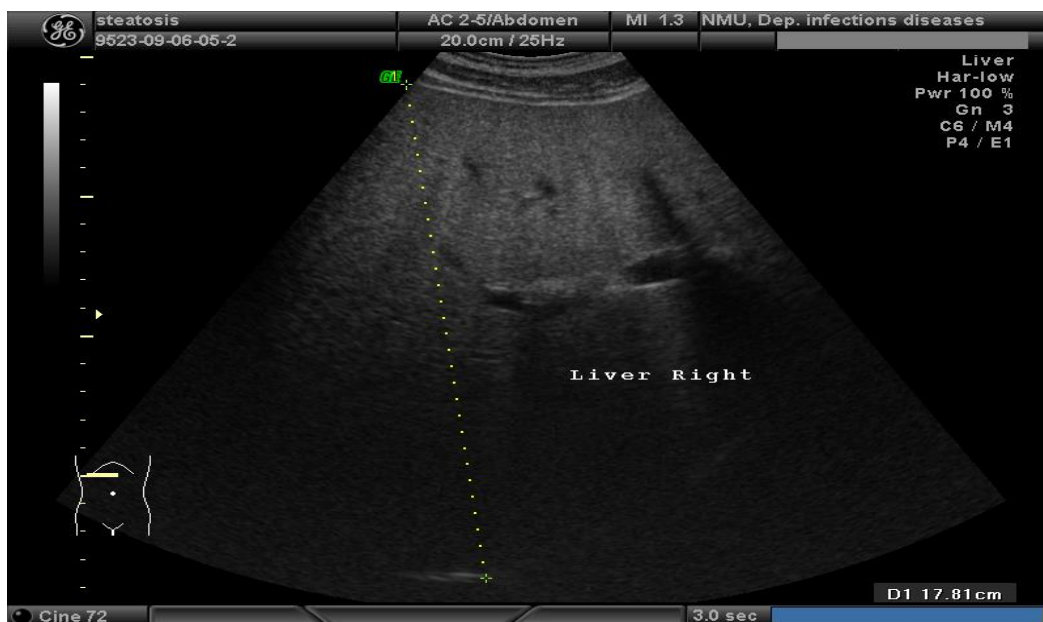


Рис. 7.7. Уз ознаки СП (III ступеня) хворого Н., 36 р. із ХГС, за даними 2D-режиму.

Після відповідного стандартного дообстеження пацієнту було призначено метформін по 20 мг/кг на добу протягом наступних 3-х місяців. На фоні прийому метформіну відмічалось зменшення ваги (ІМТ=35 кг/м<sup>2</sup>), зменшилась вираженість глікемії до 5,6 ммоль/л і ІР у вигляді зменшення значення НОМА-ІР (НОМА-ІР 4,35). Надалі, хворий розпочав курс специфічної ПВТ препаратами пегельованого інтерферону альфа-2в в дозі 1,5 мкг/кг/тиж. в комбінації із рибавірином в дозі 1400 мг/д і продовжив прийом метформіну у зазначеній дозі. На 4 тиж. ПВТ РНК ВГС (+), на 12 тиж. терапії РНК ВГС (-). Негативна РНК ВГС зберігалась до 24 тиж., тривалість терапії склала 48 тиж. В ході ПВТ була досягнута безпосередня вірусологічна відповідь (РНК ВГС «-» на 48 тиж.) та СВВ. Концентрація глюкози 4,98 ммоль/л, значення НОМА-ІР 3,98 через 24 тиж. По закінченню прийому ПВТ. Динаміка активності АЛТ на 4-12-24-48-72 тиж.: 198-112-87-96-78 Од/л відповідно. Ліпідний профіль після терапії: ЗХ – 7,3 ммоль/л, ТГ – 2,98 ммоль/л, ЛПНЩ – 4,04 ммоль/л, ЛПДНЩ – 1,05 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,62 ммоль/л. Побічні реакції в ході ПВТ характеризувались загальною слабкістю, грипоподібним синдромом на перші ін'єкції препарату, емоційною лабільністю, помірно вираженою гранулоцитопенією та анемією. Побічних реакцій, що вимагали корекції дози чи відміни препарату не було. При проведенні контрольного УЗД через 24 тиж. по закінченні курсу ПВТ виявлено збереження ознак вираженого СП: збереження гепатомегалії, загальне підвищення ехогенності паренхіми печінки, виражене дистальне затухання Уз, практично відсутність візуалізації діафрагми. За даними 3D+PD режиму виявлено помірні порушення мікроциркуляції паренхіми печінки та незначне збільшення показників середньої акустичної щільності паренхіми печінки у сірій шкалі.

Аналізуючи дане спостереження за пацієнтом було виявлено, що в ході ПВТ зникнення вірусу реєструвалось на 12 тиж. терапії, за відсутності швидкої вірусологічної відповіді (зникнення РНК ВГС на 4 тиж. лікування). Досягнення СВВ не супроводжувалось досягненням біохімічної відповіді; персистуюче підвищення активності АЛТ, навіть за умови ерадикації вірусу, ймовірно в даному випадку обумовлено наявністю метаболічного синдрому і супутньої

НАЖХП, яка й розвилась на фоні метаболічних розладів. Досягнення СВВ не супроводжувалось істотним зменшенням вираженості як СП за даними УЗД, так і інсулінорезистентності, яка характеризувалась значенням показника НОМА-IR.

### 7.5. Резюме

Отримані результати дають змогу стверджувати, що призначення метформіну по 20 мг/кг на добу протягом 3-х місяців виявилось найбільш ефективним способом корекції IP у хворих на ХГС з IP, що має метаболічне походження і діагностується на фоні МС і майже не ефективним у хворих на ХГС з IP, що має вірус-індуковану природу, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС, що ще раз вказує на участь вірусу ГС у розвитку IP у даної категорії пацієнтів. В той час, призначення метформіну хоч і впливало на вираженість цитолітичного синдрому, знижуючи активність АлАт, як у хворих з IP на фоні МС, так і у хворих з IP без МС, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС, але не істотно, що можливо обумовлено короткою тривалістю лікування у хворих ХГС з IP на фоні МС і низькою ефективністю у хворих ХГС з IP без МС, де IP має вірус-індуковану природу. Модифікації способу життя виявилась малоефективним методом як в якості корекції IP, так і в якості методу, що веде до зменшення вираженості цитолітичного синдрому у хворих обох генотипів ВГС, як на фоні МС, так і без, що, з найбільшою імовірністю пов'язано з низьким відсотком хворих з IP метаболічного генезу, які дотримувались рекомендацій та відсутністю вагатого впливу на хворих з IP, яка розвинулась внаслідок вірусного, а не метаболічного впливу.

Серед пацієнтів, яким призначали ПВТ, частота досягнення СВВ була істотно вищою у хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС порівняно із хворими, які інфіковані 1 генотипом вірусу ГС і становила 88,5% (у 23 із 26 пацієнтів) проти 61,3% (у 19 з 31 пацієнтів) відповідно ( $p < 0,05$ ), на відміну від частоти досягнення СВВ, яка також була вищою серед хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС порівняно із хворими, які інфіковані 1 генотипом ВГС, але різниця виявилась статистично не істотною, що становило 88,5% (23 із 26 пацієнтів) проти 67,7% (21

із 31 пацієнта). Не дивлячись на відсутність статистично значимої різниці у частоті досягнення вірусологічної і біохімічної відповіді між хворими з ХГС без ІР та хворими на ХГС з ІР, яким призначали корекцію ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС, що обумовлено малою кількістю спостережень, ефективність ПВТ була найгіршою серед хворих з ХГС на фоні ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС, яким призначали ПВТ + модифікацію способу життя в якості корекції ІР, що в черговий раз засвідчує не ефективність модифікації способу життя в якості корекції ІР. В той час, частота досягнення як СВВ, так і СБВ серед хворих, яким призначався метформін в якості корекції ІР, практично не відрізнялась від результатів ПВТ серед хворих з ХГС без ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС. Це дає підстави стверджувати, що призначення метформіну є ефективним в якості корекції ІР у хворих ХГС з ІР і значною мірою покращує ефективність ПВТ, збільшуючи частоту досягнення СВВ і СБВ. 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 обох генотипів ВГС з ІР метаболічного генезу і не впливало на результати ПВТ у хворих обох генотипів ВГС з вірус-індукованою ІР, що, швидше за все, обумовлено відсутністю дії метформіну на реплікативну активність ВГС, з якою пов'язують виникнення і розвиток вірус-індукованої ІР. В свою чергу, призначення модифікації способу життя не впливало на частоту досягнення як СВВ, так і СБВ у хворих обох генотипів ВГС з ІР як метаболічного генезу, яка в свою чергу, погіршувала ефективність ПВТ, так і вірус-індукованого походження, яка не впливала на результати ПВТ.

Серед хворих інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС з ІР, які досягли СВВ середні значення НОМА-ІР були істотно меншими порівняно із хворими на ХГС з ІР, які не досягли СВВ ( $p < 0,01-0,05$ ). В свою чергу, серед хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС з ІР метаболічного генезу, що досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР, виявились істотно вищими, ніж у хворих на ХГС, що також досягли СВВ, але з ІР, яка, з найбільшою імовірністю, була вірус-індукованого

генезу ( $p < 0,01-0,05$ ). Таким чином, істотне зниження, а в деяких випадках і нормалізація значення НОМА-IR у хворих на ХГС з IP, яка виявлялась без ознак МС після успішної ерадикації вірусу, може розцінюватись, як ще один прямий доказ участі вірусу ГС у формуванні і розвитку вірус-індукованої IP.

### **Перелік публікацій за матеріалами даного розділу**

1. 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. (*Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів*).

2. 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>

3. Кулеш О. В. Вплив інсулінорезистентності на ефективність лікування хронічного гепатиту С в залежності від генотипу / О. В. Кулеш // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 3, спец. вип. – С. 154.

*[Матеріали IV (66) Міжнародного науково-практичного конгресу студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» 17-19 жовтня 2012, м. Київ, Україна].*



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається найактуальнішою медико-соціальною проблемою останніх 2-х десятиліть, що обумовлено значними темпами його поширення, труднощами своєчасної діагностики, високим відсотком хронізації та розвитком таких життєво небезпечних ускладнень, як цироз печінки і гепатоцелюлярна карцинома, що призводить до значного зниження якості життя хворого і навіть їх інвалідизації. За даними ВООЗ, на сьогодні близько 130-150 млн. осіб страждають ХГС, проте вважається, що реальна кількість хворих на ХГС є значно більшою [1]. За рівнем інфікованості Україна належить до країн із середньою розповсюдженістю ВГС, де інфіковано приблизно 3% громадян, що складає близько 1 170 000 осіб. Однак, за результатами вибіркового моніторингу груп ризику, рівень інфікування серед деяких з них значно перевищує середньостатистичні показники і сягає 40-60% [153].

За останнє десятиліття вивчалось чимало факторів, як зі сторони вірусу, так і зі сторони хазяїна, які як окремо, так і в поєднанні здатні впливати на природній перебіг ХГС, сприяти прогресуванню захворювання та знижувати ефективність специфічної ПЛТ [37]. Особливо пильна увага приділялась вивченню асоціації між HCV-інфекцією, гепатостеатозом (ГС), інсулінорезистентністю (ІР) та цукровим діабетом (ЦД) II типу. Слід зауважити, що ІР у хворих з ХГС набуває особливого інтересу і розглядається не тільки як провідна патогенетична ланка метаболічного синдрому (МС), а й передбачається, що сама по собі HCV-інфекція сприяє виникненню ІР. Відомо, що основним механізмом розвитку ІР метаболічного генезу є дисбаланс адипоцитокінів на тлі абдомінального ожиріння, однак, у хворих на ХГС було показано пряму, через вірус-залежні і опосередковану, через прозапальні цитокіни інгібуючу дію HCV, переважно у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС, на інсуліновий каскад, що веде до розвитку вірус-індукованої ІР. Таким чином, у хворих з ХГС почали виділяти два

різновиди ІР: «метаболічна» і «вірус-індукована», які за думкою авторів по різному можуть впливати на перебіг захворювання та результати ПВТ і відповідно, потребують різних підходів щодо їх корекції.

В дослідження увійшло 117 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця в МКЛ №15. В ході дослідження були сформовані наступні групи: I група – 64 пацієнта із ХГС на фоні ІР. При аналізі результатів досліджень хворі I групи були розділені на підгрупи в залежності від генотипу ВГС:

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

II група (контрольна група) – 53 пацієнта з ХГС без ІР:

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

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

Відмінності за віком між групами були неістотними ( $p = 0,202$ ).

Діагноз верифікували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Наявність ІР визначали шляхом застосування методу «гомеостатичної моделі» (НОМА-ІР), що розраховували на підставі показників інсуліну та глюкози в сироватці крові, забір якої здійснювався в ранкові години, натщесерце, де  $\text{НОМА-ІР} = \text{рівень інсуліну натще (МО/мл)} \times \text{рівень глюкози натще (ммоль/л)} / 22,5$ . Наявність ІР у хворих на ХГС підтверджувалось збільшенням НОМА-ІР вище/дорівнює 2,7. Наявність метаболічних розладів оцінювались відповідно до основних критеріїв метаболічного синдрому (МС), запропонованих Всесвітньою організацією охорони здоров'я та критеріїв, запропонованих Національним інститутом здоров'я США – АТР III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel) [127, 128]. Всім хворим, що увійшли у дослідження, проводилось повне клініко-лабораторне дослідження з проведенням комплексного ультразвукового обстеження органів черевної порожнини з метою виявлення

наявності та оцінки вираженості фіброзу і стеатозу печінки, що базувались на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних, отриманих при скануванні в трьохвимірному режимі в поєднанні із енергетичним доплерівським режимом (3D+PD) [124, 125]. Окрім того, всім хворим проводили визначення та оцінку ліпідного спектру крові. Для оцінки рівнів ліпопротеїдів використовували класифікацію компонентів ліпідного спектру крові, запропоновану в Третій доповіді з лікування дисліпідемії у дорослих (Adult treatment Panel – АТР-III) Національної Освітньої програми з холестерину США, а також клінічну класифікацію дисліпідемії Українського наукового товариства кардіологів (2003 р.) [129].

При дослідженні клінічної картини захворювання на ХГС в залежності від наявності ІР виявлені наступні особливості.

В обох дослідних групах спостерігались відмінності клінічного перебігу ХГС. У хворих із ХГС на фоні ІР клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше в порівнянні із пацієнтами з ХГС без ІР ( $p < 0,0001-0,05$ ). Було досліджено та проаналізовано велику кількість симптомів та синдромів. Наводимо лише ті, що мають достовірну відмінність при порівнянні хворих із ХГС на фоні ІР і ХГС без ІР. 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 без ІР, проти 6,3% хворих I групи з ІР ( $p < 0,05$ ). Натомість, за результатами нашого дослідження істотних відмінностей у частоті виявлення шкірних висипань і появи субіктеричності склер між двома групами виявлено не було.

При оцінці клінічного перебігу захворювання було встановлено, що I та II групи відрізнялись не лише за частотою виявлення клінічних проявів, але й за їхньою вираженістю. Так, вираженість диспептичного синдрому була вищою у пацієнтів I групи, серед яких домінував помірно виражений та виражений диспептичний синдром, в той час як серед хворих II групи переважав помірно виражений та незначно виражений диспептичний синдром ( $p < 0,002$ ). Вираженість астеновегетативного синдрому також була вищою серед хворих I групи ( $p < 0,00001$ ).

При оцінці клінічного перебігу захворювання серед хворих різних підгруп в залежності від генотипу вірусу ГС встановлено, що в усіх підгрупах домінували прояви диспептичного та астеновегетативного синдрому, частота і вираженість яких була дещо вищою серед хворих на ХГС з IP, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС, однак статистично істотною була різниця у частоті виявлення 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%,  $p < 0,05$ ). Статистично істотної різниці у частоті виявлення астеновегетативного синдрому між підгрупами не виявлено. В той час, як за результатами множинних порівнянь Тьюки, вираженість диспептичного синдрому була статистично істотно відмінною між хворими I-B і II-B підгруп ( $p = 0,01$ ) та між хворими I-A і II-A підгруп ( $p = 0,04$ ), а вираженість астеновегетативного синдрому була статистично істотно відмінною між підгрупою I-A і підгрупою I-B ( $p < 0,05$ ) та між I-B підгрупою і II-B підгрупою ( $p = 0,00001$ ). Частота клінічних проявів була дещо вищою у хворих I-B підгрупи в порівнянні із хворими I-A підгрупи, але різниця виявилась статистично не істотною, окрім автоімунного тиреоїдиту, частота якого була достовірно вищою у хворих I-B підгрупи (30,0% проти 58,3%,  $p < 0,05$ ).

За частотою більшості клінічних проявів хворі I-A підгрупи статистично істотно не відрізнялась від хворих II-A підгрупи, крім частоти виявлення болю та важкості в животі та артеріальної гіпертензії, які істотно частіше зустрічались у хворих I-A підгрупи; (80,0% проти 39,1%,  $p < 0,01$ ) та (30,0% проти 4,3%,  $p = 0,021$ ) відповідно. Частота клінічних проявів у хворих I-B підгрупи була достовірно

вищою в порівнянні із хворими II-B підгрупи, як і наявність супутньої патології ШКТ ( $p < 0,05-0,001$ ). Лише частота астеновегетативного синдрому, субіктеричності склер та поява періодичного шкірного висипу статистично істотно не відрізнялись між хворими I-B і II-B підгруп, хоч і діагностувались дещо частіше у хворих I-B підгрупи. У хворих II-B підгрупи клінічні прояви визначались з дещо меншою частотою в порівнянні із хворими II-A підгрупи, але різниця виявилась статистично не істотною, крім частоти виявлення диспептичного синдрому, який із значно меншою частотою діагностувався у хворих II-B підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Однак, 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. Отже, в I-A підгрупі у 26 (65,0%) хворих, що становили більшість, IP діагностували без ознак MC, яка, з найбільшою імовірністю має вірус-індуковане походження і тільки у 14 (35,0%) хворих IP діагностували на фоні MC, що дає підстави думати про метаболічне її походження, на відміну від хворих I-B підгрупи, де у 18 (75,0%) хворих, що становлять більшість, IP визначалась на фоні MC і лише у 6 (25,0%) хворих цієї підгрупи діагностували вірус-індуковану IP, яка виявлялась без ознак MC. Таким чином, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою IP більшість клінічних проявів, крім частоти виявлення диспептичного і астеновегетативного синдрому, визначались з істотно меншою частотою, ніж у 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з IP метаболічного походження ( $p < 0,05-0,001$ ). 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 кількість хворих з IP метаболічного генезу в I-B підгрупі різниця виявилась статистично не істотною, крім частоти виявлення диспептичного, астеновегетативного синдрому, болю та важкості в животі та автоімунного тиреоїдиту, які статистично істотно частіше виявлялись серед хворих I-B підгрупи

з метаболічною ІР ( $p < 0,05-0,01$ ). Диспептичний і астеновегетативний синдроми були менш виражені у хворих з вірус-індукованою ІР порівняно із хворими з ІР метаболічного генезу, як в І-А, так і в І-В підгрупі, але через недостатню кількість хворих в І-В підгрупі з вірус-індукованою ІР, відмінності у вираженості як диспептичного, так і астеновегетативного синдрому були статистично не істотними, хоч відмінність у вираженості астеновегетативного синдрому і наближались до значимої ( $p = 0,052$ ).

Підсумовуючи все вище означене можна зробити наступний висновок: ІР, яка розвивається без участі МС практично не впливає на клінічний перебіг захворювання, в той як наявність ІР метаболічного генезу обтяжує клінічний перебіг ХГС, призводить до більш вираженої симптоматичної картини у хворих інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС.

При лабораторному обстеженні виявлено наступні зміни. За основними параметрами гемограми відмінності між підгрупами були статистично не істотними, окрім значення ШОЕ, яке було статистично істотно відмінним між підгрупою І-А і підгрупою ІІ-А ( $p < 0,05$ ), між І-В підгрупою і ІІ-В підгрупою ( $p < 0,001$ ) та між І-В підгрупою і І-А підгрупою ( $p < 0,05$ ). Більш високе середнє значення ШОЕ у хворих І-В підгрупи порівняно із хворими І-А підгрупи може свідчити про більш виражений прозапальний статус у пацієнтів із ХГС з ІР на фоні МС, кількість яких значно переважала в І-В підгрупі.

У хворих з ХГС на фоні ІР захворювання характеризувалось вищими показниками синдрому цитолізу порівняно з хворими з ХГС без ІР, так середній рівень активності АлАТ та АсАТ у хворих з ХГС на фоні ІР виявився вищим, ніж у хворих з ХГС без ІР: 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 ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів І групи нормальний рівень активності АлАТ визначався рідше, ніж у пацієнтів ІІ групи, але різниця виявилась статистично не істотною, хоч і наближалась до статистично значимої ( $p = 0,052$ ). В свою чергу, у хворих І групи нормальна активність АсАТ визначалась в 2 рази рідше в порівнянні із пацієнтами ІІ групи (14,0% проти 38,5%,  $p = 0,011$ ). Також, пацієнти І групи характеризувались частішим виявленням

підвищення ЛФ (39,0% проти 11,0%,  $p < 0,01$ ) та ГГТП (60,9% проти 28,3%,  $p < 0,001$ ) та вищими рівнями середніх значень, як ЛФ, так і ГГТП у 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 ( $p < 0,01-0,05$ ). За середніми рівнями і частотою виявлення підвищених рівнів загального білірубину і загального білку групи достовірно не відрізнялись між собою. За біохімічною картиною захворювання хворі I-A підгрупи відрізнялись від хворих II-A підгрупи лише за середніми рівнями активності АлАТ, які становили 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 ( $p < 0,001-0,05$ ). 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%,  $p < 0,01$ ). За середніми рівнями і частотою виявлення підвищених рівнів загального білірубину і загального білку підгрупи достовірно не відрізнялись між собою. Однак, не дивлячись на відсутність статистично значимої 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 ІР. Тобто, у 26 хворих з вірус-індукованою ІР, що склали 65,0% від загальної кількості хворих I-A підгрупи середні значення активності АлАТ і АсАТ, та ЛФ і ГГТП були істотно меншими і становили відповідно 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 порівняно із 14 хворими з ІР метаболічного генезу, що в свою чергу склали 35,0% від загальної кількості хворих цієї ж підгрупи, де зазначені показники становили 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 ( $p < 0,05-0,001$ ). В той час, в I-B підгрупі, навпаки, у 18 хворих з ІР метаболічного генезу, що склали 75,0% від загальної кількості хворих цієї підгрупи середні

значення активності АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГПТ були вищими, ніж у 6 хворих з вірус-індукованою ІР, що склали 25,0% від загальної кількості хворих І-В підгрупи, але тільки середні значення ЛФ і ГГПТ 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 було пов'язано з малою кількістю хворих з вірус-індукованою ІР у І-В підгрупі.

Як з'ясувалось, лабораторні зміни у хворих обох підгруп з ІР залежали від природи ІР, а не від генотипу ВГС. 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 проявів захворювання у цій підгрупі, які практично не відрізнялись від лабораторного перебігу захворювання у 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 вірусу ГС в поєднанні із розвитком ІР метаболічного генезу й інших компонентів МС.

Оцінюючи зміни ліпідного спектру крові серед усіх пацієнтів із ХГС, хворі І групи із ХГС на фоні ІР характеризувалась достовірно вищими рівнями ТГ та зниженими показниками ЛПВЩ у порівнянні із хворими без ІР (група контролю): 1,53 (0,95-2,33) ммоль/л проти 1,05 (0,96-1,4) ммоль/л та 1,2 (1,05-1,48) ммоль/л проти 1,45 (1,15-1,75) ммоль/л відповідно ( $p < 0,001$ ).

При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу вірусу ГС, була встановлена статистично істотно значима різниця за середніми рівнями ТГ між І-А і ІІ-А підгрупою: 1,53 (0,92-2,28) ммоль/л проти 1,13 (0,98-1,54) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та між І-В і ІІ-В підгрупою: 1,55 (1,12-2,42) ммоль/л проти 1,04 (0,74-1,28) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), а також між ІІ-А і ІІ-В підгрупою: 1,13 (0,98-1,54) ммоль/л проти 1,04 (0,74-1,28) ммоль/л ( $p < 0,05$ ). Зниження середнього рівня ТГ у хворих ІІ-В підгрупи порівняно із хворими ІІ-А підгрупи, ймовірно обумовлено 3 генотипом ВГС, що визначався у 96,7% хворих цієї підгрупи, який у більшій мірі ніж інші генотипи ВГС здатний впливати на ліпідний обмін через комплекс



взаємодій між core протеїном HCV та гепатоцитом, що у подальшому може призводити до накопичення ліпідів в печінці і розвитку гепатостеатозу.

За середніми значеннями ЛПВЩ в сироватці крові істотна різниця виявилась між I-A і II-A підгрупою: 1,27 (1,11-1,5) ммоль/л проти 1,5 (1,15-1,73) ммоль/л ( $p=0,035$ ) та I-B і II-B підгрупою: 1,14 (1,02-1,2) ммоль/л проти 1,44 (1,15-1,82) ммоль/л ( $p<0,001$ ). Статистично значима різниця за середніми значеннями ЗХ була виявлена лише між I-B і II-B підгрупою: 4,65 (3,97-5,3) ммоль/л проти 4,16 (4,01-4,69) ммоль/л ( $p<0,05$ ). Що стосується ЛПНЩ та ЛПДНЩ, статистично істотна різниця за середніми значеннями цих показників визначалась лише між хворими I-B і II-B підгрупи: 2,96 (2,29-3,47) ммоль/л та 0,52 (0,38-0,68) ммоль/л проти 2,47 (2,33-2,8) ммоль/л та 0,38 (0,32-0,5) ммоль/л відповідно ( $p<0,05$ ). У хворих з ХГС на фоні IP зміни показників ліпідного обміну в середині обох підгруп значно різнилися і носили різнонаправлений характер в залежності від природи IP. Так, у 26 хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою IP, кількість яких переважала в цій підгрупі, середні рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були достовірно нижчими, а ЛПВЩ істотно вищими порівняно із 14 хворими цієї ж підгрупи з IP, але метаболічного генезу, що становили: 4,14 (3,94-5,11) ммоль/л, 1,14 (0,82-2,01) ммоль/л, 2,46 (2,28-2,96) ммоль/л та 0,4 (0,3-0,46) ммоль/л, і ЛПВЩ, які становили 1,43 (1,23-1,67) ммоль/л проти 5,24 (4,64-5,52) ммоль/л, 2,22 (1,61-2,36) ммоль/л, 3,17 (2,72-3,3) ммоль/л та 0,62 (0,43-0,77) ммоль/л відповідно ( $p<0,05-0,001$ ), і ЛПВЩ, які становили 1,11 (0,99-1,28) ммоль/л відповідно ( $p<0,001$ ). В той час, у 18 хворих I-B підгрупи з IP на фоні МС, кількість яких переважає в даній підгрупі, середні рівні ЗХ, ТГ, ЛПНЩ та ЛПДНЩ були, навпаки, достовірно вищими, а рівень ЛПВЩ істотно нижчим, порівняно із 6 (25%) хворими з IP без ознак МС, які також входять в цю підгрупу, що становили 5,07 (4,59-5,38) ммоль/л, 2,04 (1,32-2,56) ммоль/л, 2,99 (2,77-3,56) ммоль/л та 0,56 (0,51-0,73) ммоль/л і ЛПВЩ, які становили 1,1 (0,94-1,2) ммоль/л проти 3,39 (3,23-3,79) ммоль/л, 0,95 (0,85-0,98) ммоль/л, 2 (1,84-2,3) ммоль/л та 0,34 (0,3-0,35) ммоль/л відповідно ( $p<0,05-0,001$ ), і ЛПВЩ, середній рівень яких становив 1,45 (1,17-1,84) ммоль/л відповідно ( $p=0,002$ ). Знижені середні значення ЗХ, ТГ,

ЛПНЩ і ЛПДНЩ у хворих I-A і I-B підгрупи з вірус-індукованою ІР порівняно із хворими цих же підгруп з ІР метаболічного походження швидше за все пов'язані з безпосередньою здатністю самого вірусу ГС викликати порушення метаболізму ліпідів, впливаючи на генні механізми клітин [150-152]. В той же час, у пацієнтів обох підгруп з ІР метаболічного генезу зміни ліпідного обміну, ймовірно, обумовлені переважанням виражених метаболічних порушень.

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 і становили 5,05 (4,36-5,64) ммоль/л, 15,75 (14,04-18,0) мкОд/мл і 3,41 (2,94-4,12) порівняно із хворими з ХГС без ІР, де середні рівні зазначених показників відповідно становили 4,4 (4,2-4,9) ммоль/л, 7,8 (6,5-9,76) мкОд/мл і 1,53 (1,26-2,06) ( $p < 0,001-0,0001$ ).

При розподілі хворих на підгрупи в залежності від генотипу ВГС було встановлено статистично істотну різницю за вмістом глюкози між I-A і I-B підгрупою: 4,6 (4,2-5,1) ммоль/л проти 5,36 (5,08-5,81) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) та між хворими I-B і II-B підгрупи: 5,36 (5,08-5,81) ммоль/л проти 4,5 (4,2-4,98) ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Наявність істотної різниці між I-A і I-B підгрупою та відсутність достовірної різниці за рівнем глюкози між I-A і II-A підгрупою можна пояснити значним переважанням в I-A підгрупі хворих з вірус-індукованою ІР, яка у більшості випадків перебігає із нормальним рівнем глюкози на фоні підвищеного рівня інсуліну у крові. Середній рівень інсуліну і НОМА-ІР в I-A і I-B підгрупі був істотно вищим порівняно із II-A і II-B підгрупою і становив 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 ( $p < 0,05-0,001$ ). У хворих I-A та I-B підгрупи середні значення показників вуглеводного обміну, крім середнього вмісту глюкози, статистично не відрізнялись між собою, однак, при розподілі хворих обох підгруп в залежності від особливостей ІР, де середній вміст глюкози й значення показника НОМА-ІР значно відрізнялись і залежали від особливостей ІР. Так, у 26 (65,0%) хворих I-A підгрупи з вірус-індукованою ІР, середні значення глюкози та НОМА-ІР становили 4,33 (4,15-5,04) ммоль/л та 2,99 (2,7-3,28) відповідно, що було

статистично істотно меншим порівняно із 14 (35,0%) хворими, які також входять у I-A підгрупу з IP метаболічного генезу, де середній вміст глюкози та значення НОМА-IR склали 5,8 (4,68-6,38) ммоль/л та 4,06 (3,31-4,64) відповідно ( $p < 0,001$ ). В свою чергу, у 18 (75,0%) хворих I-B підгрупи з IP метаболічного генезу, середній вміст глюкози та значення НОМА-IR були статистично істотно вищим, ніж у 6 (25,0%) хворих цієї ж підгрупи з вірус-індукованою IP і склав 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 ( $p < 0,05$ ). Відсутність різниці за середнім рівнем інсуліну між хворими з вірус-індукованою IP та хворими з IP метаболічного генезу в середині як I-A, так і I-B підгрупи швидше за все пов'язана зі здатністю ВГС на пряму втручатись в інсуліновий сигнальний каскад і тим самим викликати розвиток IP за відсутності метаболічних розладів, особливо це стосується 1 генотипу ВГС [8, 11, 21, 27, 50, 75, 76]. В той час, у хворих з IP метаболічного генезу, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС відмічається підвищення рівня як глюкози, так і інсуліну, що демонструє переважний вплив метаболічного синдрому у розвитку IP у даній категорії пацієнтів, аніж 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.

При оцінці даних комплексного УЗД можна зробити наступні узагальнення. Для хворих на ХГС із IP характерними були більш виражені зміни показників УЗД при оцінці у 2D-режимі. Частіше виявлялись та більш вираженими серед хворих I групи були гепато- та спленомегалія ( $p < 0,05-0,001$ ), були більш вираженими ознаки портальної гіпертензії (розширення ворітної та селезінкової вени, зниження СЛШПК) ( $p < 0,05-0,01$ ), частішими були зміни зі сторони підшлункової залози ( $p = 0,004$ ) та жовчного міхура в порівнянні із хворими II групи без IP. Однак, при розподілі пацієнтів I і II групи на підгрупи в залежності від генотипу ВГС встановлено, що частота та вираженість ехопатології зі сторони ОЧП у хворих I-A підгрупи хоч і була вищою, але статистично істотно не відрізнялась від хворих II-A підгрупи, крім передньо-заднього розміру правої і лівої долі печінки, які були істотно більшими у хворих I-A підгрупи, що імовірно

обумовлено більш вираженим прямим цитотоксичним впливом вірусу при розвитку вірус-індукованої ІР ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, у хворих І-В 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 порівняно із хворими ІІ-В підгрупи, що скоріш за все пов'язано з переважанням в І-В підгрупі хворих з ІР метаболічного генезу, яка, як показало дослідження, значно обтяжує перебіг ХГС ( $p < 0,05-0,001$ ). Так, гепато- та спленомегалія визначалась у 95,8% та 58% хворих І-В підгрупи проти 63,3% та 26,7% хворих ІІ-В підгрупи відповідно ( $p < 0,05$ ), дифузні зміни підшлункової залози діагностували у 54,2% хворих І-В підгрупи проти 10,0% хворих ІІ-В підгрупи ( $p < 0,01$ ). Холестероз жовчного міхура визначався у 16,7% хворих І-В підгрупи та у жодного хворого ІІ-В підгрупи ( $p < 0,05$ ). Між хворими І-А і І-В підгрупи та ІІ-А і ІІ-В підгрупи, різниці як за частотою виявлення, так і за вираженістю більшості ехопатології з боку ОЧП не виявлено. Однак, як неодноразово зазначалось, не дивлячись на відсутність різниці між хворими І-А і І-В підгрупи, в середині кожної цієї підгрупи як частота виявлення, так і вираженість ехопатології з боку органів гепатобіліарної системи відрізнялась і залежала від особливостей ІР. Так, у 26 хворих І-А підгрупи з ІР, імовірно, вірус-індукованої природи, частота та вираженість більшості ехопатології з боку ОЧП була істотно меншою, ніж у 14 хворих цієї ж підгрупи з ІР, в формуванні якої перевага надається метаболічному механізму розвитку ( $p < 0,05-0,001$ ), крім частоти виявлення гепатомегалії і розширення селезінкової вени, які хоч і визначались рідше у 26 хворих з вірус-індукованою ІР, але різниця була статистично не істотною. В той час, у 18 хворих І-В підгрупи з метаболічною ІР більшість ехопатології з боку ОЧП була істотно більш виражена, ніж у 6 хворих з вірус-індукованою ІР, які також входять в І-В підгрупу ( $p < 0,05-0,001$ ), крім розширення ворітної вени, яке хоч і було більш вираженим у хворих з метаболічною ІР, різниця виявилась неістотною, але наближалась до значимої ( $p = 0,051$ ). Однак, частота виявлення УЗД патології з боку гепатобіліарної системи у 18 хворих І-В підгрупи з метаболічною ІР хоч і була більшою, порівняно із 6

хворими з вірус-індукованою ІР, але різниця виявилась статистично не значимою, крім спленомегалії та розширення ворітної вени, які значно рідше зустрічались у хворих з вірус-індукованою ІР, що швидше за все обумовлено малою кількістю зазначених хворих в І-В підгрупі.

При оцінці УЗД в 3D+PD режимі встановлено, що виражений фіброз печінки (стадії F3-4) достовірно частіше виявлявся у хворих ХГС із ІР (48,4%) в порівнянні із хворими ІІ групи (9,4%) ( $p < 0,0001$ ). При розподіленні хворих на підгрупи виявилось, що серед хворих І-А і І-В підгрупи значно переважали хворі з (F3-4) порівняно із хворими ІІ-А і ІІ-В підгрупи: 45,0% і 54,2% проти 13,0% і 2,7% хворих відповідно ( $p < 0,01$ ), в той час, серед хворих ІІ-А і ІІ-В підгрупи значно переважали хворі з (F1-2) порівняно із хворими І-А і І-В підгрупи: 87,0% і 93,3% проти 55,0% і 45,8% відповідно ( $p < 0,05-0,01$ ). При проведенні статистичного аналізу істотної різниці за частотою виявлення як початкових (F1-2), так і виражених стадій фіброзу печінки (F3-4) між І-А і І-В підгрупою та ІІ-А і ІІ-В підгрупою виявлено не було. Однак, не зважаючи на відсутність різниці за вираженістю фіброзу печінки між І-А і І-В підгрупою, в середині цих підгруп вираженість фіброзу печінки значно різнилася і залежала від походження ІР або наявності МС. Так, серед 26 (65,0%) хворих І-А підгрупи з ІР без ознак МС значно переважали початкові стадії фіброзу печінки (F1-2), що визначались у 69,2% хворих, виражений фіброз печінки (F3-4) визначався у 30,8% хворих проти 28,6 і 71,4% із 14 (35,0%) хворих цієї ж підгрупи з ІР, але на фоні МС зі стадією фіброзу печінки (F1-2) і стадією фіброзу печінки (F3-4) відповідно ( $p < 0,05$ ). В свою чергу, серед 18 (75%) хворих І-В підгрупи з ІР на фоні МС значно переважав виражений фіброз печінки (F3-4), який визначався у 72,2% хворих, початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) – у 5 (27,8%) хворих проти 6 (25,0%) хворих, які також входять в І-В підгрупу, але з ІР, що визначається без МС, де у всіх діагностували лише початкові стадії фіброзу печінки (F1-2) ( $p < 0,01$ ).

Враховуючи той факт, що для хворих з ІР метаболічного генезу характерними були більш виражені стадії фіброзу печінки (F3-4), а для хворих з вірус-індукованою ІР менш виражені (F1-2), можна зробити висновок, що ІР, яка

розвивається на фоні МС, значно впливає на прогресування захворювання печінки, в той час, наявність вірус-індукованої ІР практично не впливає на прогресування фіброзу печінки у хворих інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС.

При оцінці СП, враховуючи показники 2D+3D візуалізації було встановлено, що в I групі СП визначався значно частіше, ніж у хворих II групи (75,0% проти 34,0%,  $p < 0,0001$ ) і був більш вираженим, ніж хворих II групи, у яких СП був м'якшим та ймовірно обумовленим вірусним впливом. Так, серед хворих I групи переважав СП III ступеня, який визначався у 41,7% хворих, СП II – у 39% хворих і СП I ступеня – у 18,7% порівняно із II групою, де у жодного хворого не діагностували СП III ступеня ( $p < 0,0001$ ), СП II ступеня діагностували у 27,8% хворих і СП I – у 72,0% хворих ( $p < 0,01$ ). При розподілі хворих обох груп на підгрупи в залежності від генотипу ВГС з'ясувалось, що статистично істотно значимою була різниця за частотою виявлення СП між хворими I-A і II-A підгрупи (70,0% проти 30,4%,  $p = 0,002$ ) та між I-B і II-B підгрупами (83,3% проти 36,7%,  $p < 0,01$ ). Також, у хворих I-A і I-B підгрупи СП був більш виражений, де СП III ступеня визначався у 35,7% і 50,0% хворих проти жодного хворого зі СП III ступеня, як в II-A, так і в II-B підгрупі ( $p < 0,05-0,01$ ), СП II ступеня – у 49,2% і 35,0% хворих I-A і I-B підгрупи проти 28,6% і 27,3% хворих II-A і II-B підгрупи та СП I ступеня – у 21,4 і 15,0% хворих I-A і I-B підгрупи порівняно із хворими II-A і II-B підгрупи, де на СП I ступеня визначався – у 71,4% і 72,7% хворих відповідно ( $p < 0,05-0,01$ ). Як неодноразово зазначалось, у хворих I-A та I-B підгрупи частота виявлення і вираженість СП залежала від наявності або відсутності МС та відрізнялась в середині кожної підгрупи. У 26 хворих, що становили 65% I-A підгрупи з ІР без ознак МС, СП визначався у 53,8%, серед якого переважали СП II і СП I ступеня, що визначались у 50,0% і 35,7% хворих відповідно, СП III ступеня визначався у 14,3% хворих, в той час у 14 хворих, що становили 35,0% I-A підгрупи з ІР, що розвинулась на фоні МС, СП визначався у 100% хворих, серед якого домінував СП III і СП II ступеня, які визначались 57,1% і 35,7% хворих відповідно, СП I ступеня діагностувався лише у 7,2% хворих

( $p < 0,05-0,01$ ). В свою чергу, у 18 хворих, що становили 75% I-V підгрупи з ІР на фоні МС, СП визначався у 100% хворих, серед якого домінували СП III і СП II ступеня, які визначались у 55,6% і 33,3% відповідно, СП I ступеня – у 11,2% хворих на противагу 6 хворим, що становили 25,0% I-V підгрупи з ІР без ознак наявності МС, СП визначався у 33,3% хворих, серед якого переважали СП I і СП II ступеня, які визначались з однаковою частотою – у 50,0% хворих, та у жодного хворого не діагностували СП III ступеня ( $p < 0,05-0,01$ ).

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що у хворих з ІР частіше визначався і був більш вираженим СП не залежно від генотипу вірусу. Однак, як частота, так і вираженість СП залежали від походження ІР, або іншими словами, від наявності або відсутності МС. У хворих з ІР, яка розвинулась за відсутності будь-яких ознак МС, кількість яких була більшою серед хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС, СП визначався істотно рідше і був менш вираженим, ніж у хворих з ІР, що розвинулась в рамках МС, кількість яких переважала серед хворих, інфікованих 2/3 генотипом ВГС. Таким чином, можна зробити наступне заключення, що наявність МС у хворих з ХГС значною мірою погіршує перебіг та сприяє прогресуванню захворювання не залежно від генотипу вірусу.

При визначенні частоти ІР виявилось, що серед усіх хворих, які інфіковані 1 генотипом ВГС, ІР в 1,5 рази частіше виявлялась порівняно із хворими, які інфіковані 2/3 генотипом ВГС, що узгоджується з даними світової літератури про асоціацію ІР з 1 генотипом вірусу через зниження експресії субстрат інсулінового-рецептора 1 (CIP-1) і 2 (CIP-2) та пригнічення тирозинового фосфорилування [14, 15, 27, 90, 91, 93, 94].

При визначенні залежності частоти виявлення ІР від стадії фіброзу печінки встановлено, що у хворих з ХГС і стадією фіброзу F3-4, ІР визначалась істотно частіше порівняно із хворими зі стадіями фіброзу F1-2, інфікованими як 1, так і 2/3 генотипом ВГС (85,7% і 86,7% проти 52,4% і 28,2%  $p < 0,001-0,05$ ). Однак, у хворих з початковими стадіями фіброзу (F1-2), ІР істотно частіше зустрічалась серед хворих інфікованих 1 генотипом вірусу 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 ІР з 1 генотипом ВГС через вірус-залежні механізми, що проявляється вже на початкових стадіях фіброзу печінки. Між хворими, які інфіковані 1 та 2/3 генотипом ВГС з вираженим фіброзом печінки (F3-4) статистично значимої різниці за частотою виявлення ІР не встановлено, що можливо пов'язано із розвитком ІР внаслідок виражених фібротичних змін в печінці, де генотип вірусу вже не має особливого значення [104].

Оцінюючи залежність значення НОМА-ІР від стадії фіброзу печінки було встановлено, що у хворих з вираженим фіброзом печінки (F3-4), інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС середні значення НОМА-ІР були істотно вищими порівняно із хворими з початковими стадіями фіброзу (F1-2) у хворих, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС і становили 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,  $p < 0,0001$ ).

Визначаючи частоту виявлення ІР в залежності від тривалості захворювання, застосовуючи статистичний метод Пірсона була виявлена виражена позитивна кореляційна залежність частоти виявлення ІР від тривалості захворювання, тобто, із збільшенням тривалості захворювання істотно збільшувалась частота виявлення ІР 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 ІР.

Оцінюючи частоту виявлення ІР у хворих з ХГС в залежності від вірусного навантаження з'ясувалось, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС частота виявлення ІР залежала від вірусного навантаження, тобто, у хворих з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) ІР зустрічалась в 1,6 рази частіше, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) (80% проти 48,8%,  $p < 0,05$ ), що може свідчити на користь вірусного походження ІР у даній категорії пацієнтів. У хворих, які інфіковані 2/3 генотипом вірусу ГС залежності частоти виявлення ІР від вірусного навантаження не виявлено. Оцінюючи залежність значення НОМА-ІР від вірусного навантаження було встановлено, що у хворих,



інфікованих 1 генотипом вірусу ГС та високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) середні значення НОМА-ІР були істотно вищими порівняно із хворими, що інфіковані 2/3 генотипом ВГС, які також мають високе вірусне навантаження ( $\geq 600000$  МО/мл), що становили 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 інфіковані 1 генотипом вірусу, але з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл). Таким чином, підтверджується гіпотеза про те, що у хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС високе вірусне навантаження може спричиняти як появу, так і розвиток більш вираженої ІР, що проявляється більш високими значеннями НОМА-ІР, не дивлячись на відсутність істотної різниці за значенням НОМА-ІР між хворими, інфікованими 1 генотипом вірусу ГС та хворими, які також інфіковані 1 генотипом вірусу ГС, але з низьким вірусним навантаженням ГС ( $\leq 600000$  МО/мл), що настановлює на думку про те, що 1 генотип ВГС здатний підвищувати значення НОМА-ІР навіть при низькому вірусному навантаженні. Статистично істотно значимої різниці за значенням НОМА-ІР між хворими, інфікованими 2/3 генотипом вірусу ГС з високим вірусним навантаженням ( $\geq 600000$  МО/мл) і хворими, які також інфіковані 2/3 генотипом ВГС, але з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) та між хворими, які інфіковані 1 генотипом ВГС з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) і хворими інфікованими 2/3 генотипом ВГС, які також мають низьке вірусне навантаження ( $\leq 600000$  МО/мл) не встановлено.

Оцінюючи ефективність неспецифічних методів корекції ІР у хворих на ХГС із застосуванням медикаментозного, а саме, призначення метформіну по 20 мг/кг маси тіла на добу та немедикаментозного (модифікація способу життя) встановлено, що призначення метформіну по 20 мг/кг на добу протягом 3-х місяців виявилось найбільш ефективним способом корекції ІР у хворих, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС з ІР, що має метаболічне походження і діагностується на фоні МС, де значення НОМА-ІР істотно зменшилось порівняно із значенням НОМА-ІР до початку лікування і становило 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 ІР, яке має вірус-індуковану природу, що ще раз вказує на участь вірусу ГС у розвитку ІР у даної категорії пацієнтів. В той час, призначення метформіну хоч і впливало на вираженість цитолітичного синдрому, знижуючи активність АлАт як у хворих з ІР на фоні МС, так і у хворих з ІР без МС, інфікованих як 1, так і 2/3 генотипом ВГС, але не істотно, що, можливо, обумовлено короткою тривалістю лікування у хворих ХГС з ІР на фоні МС і низькою ефективністю у хворих ХГС з ІР без МС, де ІР має вірус-індуковану природу. Модифікації способу життя виявилась малоефективним методом як в якості корекції ІР, так і в якості методу, що веде до зменшення вираженості цитолітичного синдрому у хворих обох генотипів ВГС як на фоні МС, так і без, що з найбільшою імовірністю пов'язано з низьким відсотком хворих з ІР метаболічного генезу, що дотримувались рекомендацій та відсутністю вагомого впливу на хворих з ІР, яка розвинулась внаслідок вірусного, а не метаболічного впливу.

При оцінці ефективності проведеної ПВТ встановлено, що частота досягнення СВВ серед усіх пацієнтів становила 73,7% (42 з 57 пацієнтів). При цьому, частота досягнення СВВ була істотно вищою у хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС порівняно із хворими, які інфіковані 1 генотипом вірусу ГС і становила 88,5% (у 23 із 26 пацієнтів) проти 61,3% (у 19 з 31 пацієнтів) відповідно ( $p < 0,05$ ). СВВ реєструвалась у 77,2% (44 з 57) пацієнтів. Частота досягнення СВВ також була вищою серед хворих, інфікованих 3 генотипом вірусу ГС порівняно із хворими, які інфіковані 1 генотипом ВГС, але різниця виявилась статистично не істотною, що становило 88,5% (23 із 26 пацієнтів) проти 67,7% (21 із 31 пацієнта).

Не зважаючи на відсутність статистично значимої різниці у частоті досягнення вірусологічної і біохімічної відповіді між хворими з ХГС без ІР та хворими на ХГС з ІР, яким призначали корекцію ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС, оцінюючи ефективність ПВТ на фоні неспецифічних методів корекції ІР у хворих на ХГС в залежності від генотипу вірусу ГС, що було обумовлено малою кількістю спостережень, ефективність ПВТ була найгіршою серед хворих з ХГС на фоні ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом вірусу ГС,

яким призначали ПВТ + модифікацію способу життя в якості корекції ІР, де СВВ і СБВ досягли 45,5% (5 із 11) і 54,5% (6 із 11) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так СБВ, досягло 71,4% (5 із 7) хворих, які інфіковані 3 генотипом ВГС порівняно як із хворими обох генотипів ВГС, яким призначали ПВТ + метформін, де СВВ і СБВ досягли 66,7% (8 із 12) і 75,0% (9 із 12) хворих інфікованих 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так СБВ, досягло 85,7% (6 із 7) хворих, інфікованих 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% (6 із 8) хворих інфікованих 1 генотипом і 100% (12 із 12) хворих, які інфіковані 3 генотипом ВГС. Отримані результати в черговий раз засвідчують не ефективність модифікації способу життя в якості корекції ІР, що і вплинуло на результати ПВТ. В той час, частота досягнення як СВВ, так і СБВ серед хворих, яким призначався метформін в якості корекції ІР, практично не відрізнялась від результатів ПВТ серед хворих з ХГС без ІР, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС, де СВВ і СБВ досягли 66,7% (8 із 12) і 75,0% (9 із 12) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та з однаковою частотою як СВВ, так СБВ, досягло 85,7% (6 із 7) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС проти 75,0% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом і 100% (12 із 12) хворих, які інфіковані 3 генотипом ВГС, де як СВВ, так і СБВ досягла однакова кількість хворих. Отримані 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 і СБВ. 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 обох генотипів ВГС з ІР метаболічного генезу, де СВВ і СБВ досягли однакова кількість 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС і 100% (4 із 4) і 75,0% (3 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, та не впливало на результати ПВТ у хворих обох генотипів ВГС з вірус-індукованою ІР, де СВВ і СБВ досягли 62,5% (5 із 8) і 75% (6 із 8) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та 66,7% (2 із 3) і 100% (3 із 3)

хвори, інфікованих 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 метаболічного генезу, яка в свою чергу погіршувала ефективність ПВТ, де СВВ і СБВ досягла однакова кількість 20,0% (1 із 5) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та однакова кількість 50,0% (2 із 4) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС, так і вірус-індукованого походження, яка не впливала на результати ПВТ, де СВВ і СБВ досягли 66,7% (4 із 6) і 83,3% (5 із 6) хворих, інфікованих 1 генотипом ВГС та усі 100% (3 із 3) хворих, інфікованих 3 генотипом ВГС досягли як СВВ, так і СБВ. Серед хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС з ІР, які досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР були істотно меншими порівняно із хворими на ХГС з ІР, які не досягли СВВ і становили 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) ( $p < 0,01-0,05$ ). В свою чергу, серед хворих, інфікованих як 1, так і 3 генотипом ВГС з ІР метаболічного генезу, які досягли СВВ, середні значення НОМА-ІР виявились істотно вищими, ніж у хворих на ХГС, які також досягли СВВ, але з ІР, яка, з найбільшою імовірністю, була вірус-індукованого генезу і становили 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) ( $p < 0,01-0,05$ ). 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 вірусу ГС у формуванні і розвитку вірус-індукованої 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, ІР 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 ІР залежала від тривалості захворювання ( $r = 0,91$ ,  $p < 0,01$ ). У хворих з 1 генотипом ВГС і високим вірусним навантаженням ( $> 600000$  МО/мл), ІР зустрічалась значно частіше, ніж у хворих з низьким вірусним навантаженням ( $\leq 600000$  МО/мл) (80% проти 48,8%,  $p < 0,05$ ). У хворих з 2/3 генотипом ВГС залежності між частотою виявлення ІР та рівнем вірусного навантаження не спостерігалось.

2. У хворих з 1 генотипом ВГС на тлі ІР клініко-лабораторний перебіг ХГС суттєво не відрізнявся від перебігу захворювання у хворих без ІР, 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 ІР більшість клініко-лабораторних ознак визначались значно частіше і були більш виражені диспепсичний і астеновегетативний синдроми ( $p < 0,05$ ), частіше визначались підвищенні 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 ІР.

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 ІР, 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 ІР ( $p < 0,05$ ). Проте, у хворих як з 1, так і з 2/3 генотипом ВГС на фоні ІР частіше діагностували F3-4 порівняно із хворими без ІР (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 ІР, клініко-лабораторний перебіг захворювання та частота і вираженість ехопатології зі сторони ОЧП залежали від генезу ІР. У хворих з вірус-індукованою ІР як частота виявлення, так і вираженість більшості клініко-лабораторних та ультрасонографічних проявів були істотно меншими порівняно із хворими з ІР на фоні МС, незалежно від генотипу ВГС ( $p < 0,01-0,05$ ), що і відобразилось на загальній картині дослідження, де показано, що ІР на фоні МС обтяжує перебіг захворювання та сприяє прогресуванню фіброзу печінки, в той час як вірус-індукована ІР істотно не впливає на перебіг ХГС.

5. Оцінка ефективності застосування методів корекції ІР, 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 ІР суттєво знижуючи значення НОМА-ІР 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-ІР у хворих з різними генотипами ВГС, але не істотно. Однак, метформін впливав лише на ІР метаболічного генезу і не впливав на вірус-індуковану ІР, що супроводжувалось суттєвим зниженням середнього значення НОМА-ІР у хворих різних генотипів ВГС з ІР 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 ІР 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 ІР 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 ІР, 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 ІР різного генезу.

7. У хворих на ХГС ІР 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 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. За наявності вірус-індукованої ІР, успішна ПВТ з досягненням СВВ приводить до значного зменшення її вираженості або, навіть, повної регресії без додаткової корекції. При ІР, 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-ІР.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. Хворим з ХГС, незалежно від генотипу ВГС, з ІР, що розвивається на фоні МС, доцільно призначати метформін по 20 мг/кг/добу, який сприяє значному зменшенню значення НОМА-ІР 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 ІР, незалежно від генотипу ВГС, доцільно призначати специфічну ПВТ без попередньої та супутньої корекції ІР, оскільки успішна ПВТ з досягненням СВВ призводить до зменшення значення НОМА-ІР або до повної регресії ІР у даній категорії хворих.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гепатит С [Электронный ресурс] : информ. бюл. № 164. – Режим доступа : URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/> . – Название с экрана.
2. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium // *J. Viral Hepat.* – 1999. – Vol. 6, N 1. – P. 35–47.
3. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis / L. F. Hourigan, G. A. Macdonald, D. Purdie [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, N 4. – P. 1215–1219.
4. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) / E. Ferrannini, A. Natali, B. Capaldo [et al.] // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30, N 5. – P. 1144–1149.
5. Harrison S. A. Insulin resistance among patients with chronic hepatitis C: etiology and impact on treatment / S. A. Harrison // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, N 8. – P. 864–876.
6. Romero-Gómez M. Insulin resistance and hepatitis C. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, N 44. – P. 7075–7080.
7. El-Zayadi A. R. Hepatitis C virus induced insulin resistance impairs response to anti viral therapy / A. R. El-Zayadi, M. Anis // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, N 3. – P. 212–224.
8. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis / R. Moucari, T. Asselah, D. Cazals-Hatem [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, N 2. – P. 416–423.
9. Marcellin P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / P. Marcellin, T. Asselah, N. Boyer // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 5, Suppl. 1 – P. S 47–S 56.
10. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States / S. H. Mehta, F. L. Brancati, M. S. Sulkowski [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133, N 8. – P. 592–599.

11. Хафисова О. О. Влияние гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и ее коррекции метформином на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С пегинтерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином : автореф. дис... канд. мед. Наук : 14.01.04 / Хафисова Ольга Олеговна ; Рос. ун-т дружбы народов. – М., 2011. – 10 с.
12. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes / S. Aytug, D. Reich, L. E. Sapiro [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 38, N 6. – P. 1384–1392.
13. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi, T. Yoshida, M. Harada [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165, N 5. – P. 1499–1508.
14. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Y. Shintani, H. Fujie, H. Miyoshi [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, N 3. – P. 840–848.
15. Proinflammatory cytokines, insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case- control study / A. Lecube, C. Hernandez, J. Genesca, R. Simó // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 5. – P. 1096–1101.
16. Glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: Epidemiology and pathogenesis / A. Lecube, C. Hernandez, J. Genesca, R. Simó // *Diabetes Care*. – 2006. – Vol. 29, N 5. – P. 1140–1146.
17. Балоболкин М. И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 / М. И. Балоболкин, Е. М. Клебанова // *Терапевт. архив*. – 2003. – № 1. – С. 72–77.
18. Ferrannini E. How to measure insulin sensitivity / E. Ferrannini, A. Mari // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16, N 7. – P. 895–906.
19. Abbasi F. Evaluation of the quantitative insulin sensitivity check index as an estimate of insulin sensitivity in humans / F. Abbasi, G. M. Reaven // *Metabolism*. – 2002. – Vol. 51, N 2. – P. 235–237.
20. Metformin with peginterferon alfa-2a and ribavirin in the treatment of naive genotype 1 chronic hepatitis C patients with insulin resistance (TRIC-1): final results of

a randomized and double-blinded trial [Electronic resource] / M. Romero-Gomez, M. Diago, R. J. Andrade [et al.]. – Way of access : URL : [http://www.natap.org/2008/AASLD/AASLD\\_41.htm](http://www.natap.org/2008/AASLD/AASLD_41.htm) . – Title from the screen.

21. Романова М. А. Клинико-патогенетическое значение инсулинорезистентности при хроническом гепатите С : автореф. дис... канд. мед. наук : 14.01.09, 14.01.04 / Романова Мария Александровна ; С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – СПб., 2011. – 15 с.

22. D'Sousa R. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy / R. D'Sousa, C. A. Sabin, G. R. Foster // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 7. – P. 1509–1515.

23. Никитин И. Г. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? / И. Г. Никитин, П. О. Богомолов // *Фарматека.* – 2007. – № 2. – С. 15–19.

24. Байжанова Ж. Ж. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С / Ж. Ж. Байжанова, Т. М. Игнатова, Т. П. Некрасова // *Клин. гепатология.* – 2010. – № 1. – С. 17–22.

25. The homeostasis model assessment of the insulin resistance score is not predictive of a sustained virological response in chronic hepatitis C patients / G. Fattovich, L. Covolo, M. Pasino [et al.] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31, N 1. – P. 66–74.

26. ElMakhzangy H. I. Hepatitis C virus infection and coronary arteriosclerosis: the growing evidences / H. I. ElMakhzangy, R. H. A. Mohammed // *Br. J. Med. Med. Res.* – 2014. – Vol. 4, N 36. – P. 5715–5728.

27. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected] / J. M. Hui, A. Sud, G. C. Farrell [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125, N 6. – P. 1695–1704.

28. Fibrogenic impact of high serum glucose in chronic hepatitis C / V. Ratzui, M. Munteanu, F. Charlotte [et al.] // *J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 39, N 6. – P. 1049–1055.

29. In overweight patients with chronic hepatitis C, circulating insulin is associated with hepatic fibrosis: implications for therapy / I. J. Hickman, E. E. Powell, J. B. Prins [et al.] // *J. Hepatology.* – 2003. – Vol. 39, N 6. – P. 1042–1048.

30. Insulin resistance is associated with liver fibrosis in non-diabetic chronic hepatitis C patients / A. Muzzi, G. Leonardo, L. Rubbia-Brandt [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, N 1. – P. 41–46.
31. Вірусні гепатити і рак печінки / М. А. Андрейчин, В. І. Дрижак, О. В. Рябоконт, В. С. Копча. – Тернопіль : ТДМУ, 2010. – 188 с.
32. Характеристика и тенденции развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // *Профілакт. медицина.* – 2011. – № 1. – С. 9–18.
33. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study / H. E. Harris, M. E. Ramsay, N. Andrews [et al.] // *BMJ.* – 2002. – Vol. 324, N 7335. – P. 450–453.
34. Возіанова Ж. І. Хронічні вірусні гепатити / Ж. І. Возіанова, М. Ч. Корчинський // *Журн. практ. лікаря.* – 2002. – № 6. – С. 7–14.
35. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C / B. L. Bressler, M. Guindi, G. Tomlinson, J. Heathcote // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, N 3. – P. 639–644.
36. Дуболазова Ю. В. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: две причины – два решения / Ю. В. Дуболазова, А. О. Буеверов // *Рос. мед. вести.* – 2008. – № 3. – С. 7–10.
37. Федорченко С. В. Хроническая HCV-инфекция / С. В. Федорченко. – Киев : Медицина, 2010. – 271 с.
38. Андрейчин М. А. Вплив шкідливих факторів виробничого і невиробничого характеру на субпопуляційний склад лімфоцитів крові та вміст цитокінів у хворих на хронічний гепатит С / М. А. Андрейчин, О. В. Рябоконт // *Інфекц. хвороби.* – 2004. – № 3. – С. 19–24.
39. Зимин Ю. В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю. В. Зимин // *Кардиология.* – 1998. – № 6. – С. 71–81.
40. Тронько М. Д. Ендокринні аспекти метаболічного синдрому : навч. посіб. для лікарів-інтернів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації, а також для

- слухачів курсів післядиплом. освіти / М. Д. Тронько, Є. В. Лучицький, В. І. Паньків. – Київ ; Чернівці, 2005. – 184 с.
41. Бабак О. Я. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы. / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова // Сучас. гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С. 8–12.
42. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population / M. E. Allison, T. Wreghitt, C. R. Palmer, G. J. Alexander // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 21, N 6. – P. 1135–1139.
43. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests / H. Gray, T. Wreghitt, I. M. Stratton [et al.] // *Diabet. Med.* – 1995. – Vol. 12, N 3. – P. 244–249.
44. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients / R. Simo, C. Hernandez, J. Genesca [et al.] // *Diabetes Care*. – 1996. – Vol. 19, N 9. – P. 998–1000.
45. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / A. L. Mason, J. Y. Lau, N. Hoang [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, N 2. – P. 328–333.
46. Increased risk of type 2 diabetes in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus infection / H. Knobler, R. Schihmanter, A. Zifroni [et al.] // *Mayo Clin. Proc.* – 2000. – Vol. 75, N 4. – P. 355–359.
47. Association of chronic hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in Korean patients / J. K. Ryu, S. B. Lee, S. J. Hong, S. Lee // *Korean J. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 16, N 1. – P. 18–23.
48. Community based study of hepatitis C virus infection and type 2 diabetes: an association affected by age and hepatitis severity status / C. S. Wang, S. T. Wang, W. J. Yao [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2003. – Vol. 158, N 12. – P. 1154–1160.
49. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus / M. Arao, K. Murase, A. Kusakabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, N 4. – P. 355–360.

50. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study / C. O. Zein, C. Levy, A. Basu, N. N. Zein // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, N 1. – P. 48–55.
51. High prevalence of glucose abnormalities in patients with hepatitis C virus infection: a multivariate analysis considering the liver injury / A. Lecube, C. Hernandez, J. Genesca [et al.] // *Diabetes Care.* – 2004. – Vol. 27, N 5. – P. 1171–1175.
52. Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation / Y. Eguchi, T. Mizuta, E. Ishibashi [et al.] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N 2. – P. 213–220.
53. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha / T. Konrad, S. Zeuzem, P. Vicini [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol. 30, N 2. – P. 111–121.
54. Koike K. Hepatitis C virus infection can present with metabolic disease by inducing insulin resistance / K. Koike // *Intervirology.* – 2006. – Vol. 49, N 1/2. – P. 51–57.
55. Hyperinsulinemia blocks the inhibition of hepatitis C virus (HCV) replication by interferon: a potential mechanism for failure of interferon therapy in subjects with HCV and nonalcoholic fatty liver disease / A. J. Sanyal, N. Chand, K. Comar [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P. 179A.
56. Hepatitis C virus-infected patients are 'spared' from the metabolic syndrome but not from insulin resistance. A comparative study of nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus-related steatosis / A. Lonardo, S. Ballestri, L. E. Adinolfi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 23, N 4. - P. 273-278.
57. Mayo M. J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection / M. J. Mayo // *Am. J. Med. Sci.* – 2003. – Vol. 325, N 3. – P. 135–148.
58. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа при проведении комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С Пег-ИФН $\alpha$ 2b и рибавирином у пациентов с исходной инсулинорезистентностью / О. О. Хафисова, Т. С. Поликарпова, Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов // *Вестник РУДН. Сер. Медицина.* – 2011. – № 2. – С. 47–55.

59. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus / B. J. Veldt, W. Chen, E. J. Heathcote [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, N 6. – P. 1856–1862.
60. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China / W. P. Jia, K. S. Xiang, L. Chen [et al.] // *Obes. Rev.* – 2002. – Vol. 3, N 3. – P. 157–165.
61. Hanefeld M. [The metabolic syndrome and its epidemiologic dimensions in historical perspective ] : [article in German] / M. Hanefeld, C. Kohler // *Z. Arztl. Fortbild. Qualitatssich.* – 2002. – Vol. 96, N 3. – P. 183–188.
62. Novaković B. [Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad] : [article in Croatian] / B. Novaković, M. Popović // *Med. Pregl.* – 2001. – Vol. 54, N 1/2. – P. 17–20.
63. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H. M. Lakka, D. E. Laaksonen, T. A. Lakka [et al.] // *JAMA*. – 2002. – Vol. 288, N 21. – P. 2709–2716.
64. Мамедов М. Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М. Н. Мамедов, Р. Г. Оганов // *Кардиология*. – 2004. – № 9. – С. 4–8.
65. Голубовская О. А. Метаболический синдром и стеатоз печени у больных вирусным гепатитом С и их коррекция МНФК «Гринизация» / О. А. Голубовская // *Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*. – Київ, 2008. – Вип. 17, кн. 3. – С. 93–99.
66. Implication of low level inflammation in the insulin resistance of adipose tissue at late pregnancy / J. de Castro, J. Sevillano, J. Marciniak [et al.] // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152, N 11. – P. 4094–4105.
67. The roles of transforming growth factor-(3 and Smad3 signaling in adipocyte differentiation and obesity / Y. Tsurutani, M. Fujimoto, M. Takemoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 407, N 1. – P. 68–73.
68. Уровень адипонектина, показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с абдоминальным ожирением / О. Д. Беляева, Е. А. Баженова, А. В. Березина [и др.] // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 3. – С. 309–314.

69. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results / M. Stepien, K. Rosniak-Bak, M. Paradowski [et al.] // *Med. Sci. Monit.* – 2011. – Vol. 17, N 11. – P 13–18.
70. Стрюк Р. И. Нейрогуморальные механизмы патогенеза метаболического синдрома / Р. И. Стрюк, Н. Ю. Цыганок // *Кардиология.* – 2006. – № 4. – С. 54–59.
71. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and sympathetic nervous system activities in Pima Indians and Caucasians / P. A. Tataranni, G. Cizza, S. Snitker [et al.] // *Metabolism.* – 1999. Vol. 48, N 3. – P. 395–399.
72. Мартынов А. И. Метаболический синдром: теоретические и практические аспекты / А. И. Мартынов // *Кардиология.* – 2000. – № 8. – С. 77–78.
73. Kinzl J. F. Obesity / J. F. Kinzl // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, N 9091. – P. 1634.
74. Особливості змін показників імунно-ендокринної регуляції у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику залежно від виразності морфологічних змін у печінці / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконець, А. В. Абрамов [и др.] // *Запорозж. мед. журнал.* – 2011. – № 6. – С. 68–70.
75. Machado M. V. Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C / M. V. Machado, H. Cortez-Pinto // *Ann. Hepatol.* – 2009. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. S67–S75.
76. Arrese M. Insulin resistance, hepatic steatosis and hepatitis C: a complex relationship with relevant clinical implications / M. Arrese, A. Riquelme, A. Soza // *Ann. Hepatol.* – 2010. – Vol. 9, Suppl. – P. 112–118.
77. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / O. Lo Iacono, G. Venezia, S. Petta [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25, N 10. – P. 1181–1191.
78. Insulin resistance in non-diabetic patients with chronic hepatitis C: what does it mean? / A. F. Souza, F. H. Pace, J. M. Chebli, L. E. Ferreira // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2011. – Vol. 55, N 6. – P. 412–418.
79. Gutiérrez-Grobe Y. Viral hepatitis infection and insulin resistance: a review of the pathophysiological mechanisms / Y. Gutiérrez-Grobe, G. Ponciano-Rodríguez, N. Méndez-Sánchez // *Salud Publica Mex.* – 2011. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S46–S51.



80. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C: base line host and viral characteristics and influence on response to therapy with peginteron alpha 2a ribaverin / K. R. Reddy, S. Govindarajan, P. Marcellin [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2008. – Vol. 15, N 2. – P. 129–131.
81. Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C / Y. Kobayashi, Y. Kawaguchi, T. Mizuta [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, N 4. – P. 529–535.
82. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3 / H. Poustchi, F. Negro, J. Hui [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48, N 1. – P. 28–34.
83. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to insulin resistance / F. Parvaiz, S. Manzoor, H. Tariq [et al.] // *Virol. J.* – 2011. – Vol. 8. – P. 474.
84. High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C / C. S. Hsu, C. J. Liu, C. H. Liu [et al.] // *Liver Int.* – 2008. – Vol. 28, N 2. – P. 271–277.
85. Insulin resistance is independently associated with significant hepatic fibrosis in Asian chronic hepatitis C genotype 2 or 3 patients / K. Patel, A. J. Thompson, W. L. Chuang [et al.] // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 26, N 7. – P. 1182–1188.
86. Prevalence of insulin resistance in chronic hepatitis C genotype 1 and 3 patients / D. P. Péres, H. Cheinquer, F. H. Wolf // *Ann. Hepatol.* – 2013. – Vol. 12, N 6. – P. 871–875
87. Viral clearance is associated with improved insulin resistance in genotype 1 chronic hepatitis C but not genotype 2/3 / A. J. Thompson, K. Patel, W. L. Chuang. [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61, N 1. – P. 128–134.
88. Insulin resistance and low- density apolipoprotein B-associated lipoviral particles in hepatitis C virus genotype 1 infection / S. H. Bridge, D. A. Sheridan, D. J. Felmlee [et al.] // *Gut.* – 2011. – Vol. 60, N 5. – P. 680–687.
89. Association of the IL28B genotype with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C / A. F. Stättermayer, K. Rutter, S. Beinhardt [et al.] // *J. Hepatol.* 2012. – Vol. 57, N 3. – P. 492–498.

90. Oxidative stress is closely associated with insulin resistance in genotypes 1 and 3 chronic hepatitis C / S. M. Hashemi, D. van der Poorten, F. [et al.] // *Hepatology International*. – 2013. – Vol. 7, N 2. – P. 516–523.
91. The hepatitis C virus core protein of genotypes 3a and 1b downregulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms / V. Paziienza, S. Clément, P. Pugnale [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, N 5. – P. 1164–1171.
92. Knobler H. TNF- $\alpha$ , chronic hepatitis C and diabetes: a novel triad / H. Knobler, A. Schattner // *QJM*. – 2005. – Vol. 98, N 1. – P. 1–6.
93. Relationship between Level of Serum Tumor Necrosis Factors- $\alpha$ , Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus in Chronic Hepatitis C Patients / M. M. Ragheb, A. A. Hassan, M. M. Sheded, B. M. Salama // *Med. J. Cairo Univ.* – 2013. – Vol. 81, N 1. – P. 451–463.
94. Oben J. A. Fatty liver in chronic hepatitis C infection: unravelling the mechanisms / J. A. Oben, E. Paulon // *Gut*. – 2007. – Vol. 56, N 9. – P. 1186–1188.
95. Involvement of the PA28 $\gamma$  dependent pathway in insulin resistance induced by hepatitis C virus core protein / H. Miyamoto, K. Moriishi, K. Moriya [et al.] // *J. Virol.* – 2007. – Vol. 81, N 4. – P. 1727–1735.
96. Bernsmeier C. Virus-induced over-expression of protein phosphatase 2A inhibits insulin signaling in chronic hepatitis C / C. Bernsmeier, F. H. Duong, V. Christen // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49, N 3. – P. 429–440.
97. Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance / S. Banerjee, K. Saito, M. Ait-Goughoulte [et al.] // *J. Virol.* – 2008. – Vol. 82, N 6. – P. 2606–2612.
98. Choi J. Mechanisms of liver injury. III. Oxidative stress in the pathogenesis of hepatitis C virus. / J. Choi, J. H. Ou // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290, N 5. – P. G847–G851.
99. Hepatitis C virus (HCV) associated steatosis and increased gluconeogenic gene expression in Huh8 cells: essential role of NS5A and C/EBP $\alpha$  [Electronic resource] / M. Choudhury, I. Qadri, M. Rahman [et al.]. – Way of access : URL :

[http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting\\_abstract/24/1\\_MeetingAbstracts/lb115](http://www.fasebj.org/cgi/content/meeting_abstract/24/1_MeetingAbstracts/lb115) . –

Title from the screen.

100. Enhanced hepatitis C virus genome replication and lipid accumulation mediated by inhibition of AMP-activated protein kinase / J. Mankouri, P. R. Tedbury, S. Gretton [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2010. – Vol. 107, N 25. – P. 11549–11554.

101. Insuline and insulin-like grows factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways / G. Svegliati-Baroni, F. Ridolfi, A. di Sario [et al.] Hepatology. – 1999. – Vol. 29, N 6. – P. 1743–1751.

102. Insuline resistance and diabetes increase fibrosis in the liver of patients with genotype 1 HCV infection / S. Petta, C. Camma, V. Marco [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103, N 5. – P. 1136–1144.

103. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C / L. Fartoux, A. Poujol-Robert, J. Guerchet [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 7. – P. 1003–1008.

104. Insulin resistance is associated with significant liver fibrosis in chronic hepatitis C patients: a systemic review and meta-analysis / S. Patel, R. Jinjuvadia, R. Patel, S. Liangpunsakul // J. Clin. Gastroenterol. – 2015. – [Epub ahead of print].

105. Dai C. Y. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients / C. Y. Dai, J. F. Huang, M. Y. Hsieh // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, N 4. – P. 712–718.

106. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients / M. Khattab, M. Eslam, M. A. Sharwae [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, N 9. – P. 1970–1977.

107. Метаболический синдром у больных хроническим гепатитом С, обусловленным 1-м генотипом вируса / Ж. Ж. Байжанова, Т. М. Игнатова, Т. П. Некрасова, Д. Т. Абдурахманов // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 2011. – № 1. – С. 3–7.

108. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients / M. Romero-Gómez, M. del Mar Vilorio, R. J. Andrade [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 636–641.
109. Resolution of diabetes in type 2 diabetic patient treated with IFN-alpha and ribavirin for hepatitis C / A. Tahrani, L. Bowler, P. Singh, P. Coates // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 291–293.
110. Laurito M. P. Association between insulin resistance and sustained virologic response in hepatitis C treatment, genotypes 1 versus 2 and 3: systematic literature review and meta-analysis / M. P. Laurito, E. R. Parise // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 17, N 5. – P. 555–563.
111. Peripheral insulin resistance during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon plus ribavirin / V. Mello, T. Cruz, G. Nuez [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, N 11. – P. 1406–1410
112. Effects of IL28B rs12979860 CC genotype on metabolic profile and sustained virologic response in patients with genotype 1 chronic hepatitis C / S. Petta, C. Rosso, R. Leung [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 11, N 3. – P. 311–317.
113. Insulin resistance undermines the advantages of IL28B polymorphism in the pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment of chronic hepatitis C patients with genotype 1 / E. Ogawa, N. Furusyo, M. Murata [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57, N 3. – P. 534–540.
114. Insulin resistance predicts sustained virological response to treatment of chronic hepatitis C independently of the IL28b rs12979860 polymorphism / J. A. Del Campo, J. Ampuero, L. Rojas [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37, N 1. – P. 74–80.
115. Влияние метформина на эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С с 3-м генотипом вируса / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов, О. С. Кузьмина, М. В. Мациевич // *Клин. перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2010. – № 4. – С. 32–38.
116. The effect of metformin on the efficacy of antiviral therapy in patients with genotype 1 chronic hepatitis C and insulin resistance / J. W. Yu, L. J. Sun, Y. H. Zhao [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 6. – P. e436–e441.

117. Efficacy of adding metformin to pegylated interferon and ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C: a randomized double-blind controlled trial / A. H. Sharifi, M. Mohammadi, E. Fakharzadeh [et al.] // *Middle East J. Dig. Dis.* – 2014. – Vol. 6, N 1. – P. 13–17.
118. Pioglitazone improves virological response to peginterferon alpha-2b/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients with insulin resistance / M. Khattab, M. Emad, A. Abdelaleem [et al.] // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30, N 3. – P. 447–454.
119. How different is the dietary pattern in nonalcoholic steatohepatitis patients? / H. Cortez-Pinto, L. Jesus, H. Barros [et al.] // *Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 25, N 5. – P. 816–823.
120. Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease / M. V. Machado, S. Gonçalves, F. Carepa [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32, N 2. – P. 241–248.
121. Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet / M. V. Machado, P. Ravasco, L. Jesus [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, N 1. – P. 95–102.
122. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon  $\alpha$  and ribavirin in treatment-naïve patients infected with HCV genotype 1 // L. Serfaty, X. Forns, T. Goeser [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61, N 10. – P. 1473–1480.
123. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial / Z. Younossi, F. Negro, L. Serfaty [et al.] // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, N 6. – P. 1897–1906.
124. Пат. 32829 України, МПК<sup>6</sup> А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень васкуляризації печінкової паренхіми у хворих на хронічний вірусний гепатит С / О. А. Голубовська (UA) ; заявник Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця (UA). – № u200803500 ; заявл. 19.03.2008 ; опубл. 26.05.2008, Бюл. № 10.
125. Пат. 69886 України, МПК<sup>6</sup> А 61 В 8/00. Спосіб визначення наявності стеатозу печінки у хворих на хронічний гепатит С / Х. О. Пронюк (UA),

О. А. Голубовська (UA) ; заявник Нац. мед. ун-т імені О.О. Богомольця (UA). – № u201200978 ; заявл. 31.01.2012 ; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 9.

126. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging / V. J Desmet, M. Gerber, J. H. Hoofnagle [et al.] // *Hepatology*. – 1994. - Vol. 19, N 6. - P. 1513-1520.

127. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, N 25. – P. 3143–3421.

128. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition / S. M. Grundy, H. B. Brewer Jr., J. I. Cleeman [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, N 3. – P. 433–438.

129. Мітченко О. І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування : метод. рек. Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС та Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань Укр. наук. т-ва кардіологів / О. І. Мітченко, М. І. Лутай. – Київ : Четверта хвиля, 2007. – 56 с.

130. Guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment (2010) [Electronic resource] / The British Medical Ultrasound Society. – Way of access : URL : <http://www.efsumb.org/ecmus/2011%20Guidelines%20for%20the%20safe%20use%20of%20Diagnostic%20Ultrasound%20Equipment.pdf> . – Title from the screen.

131. Scoutt L. M. Doppler US. Part II. Clinical applications / L. M. Scoutt, M. L. Zawin, K. J. Taylor // *Radiology*. – 1990. – Vol. 174, N 2. – P. 309–319.

132. Current trends in digestive ultrasonography / vol. ed. L. Gandolfi, M. Fukada. Contributor: L Gandolfi (Lionello) ; M Fukada . – Basel ; London : Karger, 1995. – х, 394р.

133. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / под ред. В. В. Митькова.– М. : Видар, 2003. – 720 с.

134. Measurement of normal portal venous blood flow by Doppler ultrasound / H. S. Brown, M. Halliwell, R. Qamar [et al.] // *Gut*. – 1989. – Vol. 30, N 4. – P. 503–509.

135. [Color Doppler ultrasound of the liver circulation] : [article in Croatian] / I. Grgurević, B. Boozari, M. Kujundzić, B. Brkljacić // *Lijec Vjesn.* – 2009. – Vol. 131, N 7/8. – P. 211–217.
136. Возианова Ж. И. Сравнительный анализ результатов морфологического и комплексного ультразвукового исследований печени у больных вирусным гепатитом С / Ж. И. Возианова, О. А. Голубовская // *Журн. Акад. мед. наук України.* – 2008. – № 3. – С. 484–495.
137. The accuracy of sonography in predicting steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / C. H. Chen, S. T. Lin, C. C. Yang [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, N 6. – P. 1699–1706.
138. The Flying Publisher short guide to hepatitis C / ed. by S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh [et al.]. – Germany : Flying Publisher, 2011. – 128 p.
139. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 245–264.
140. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection / European Association for Study of Liver // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60, N 2. – P. 392–420.
141. Conover W. J. Analysis of covariance using the rank transformation / W. J. Conover, R. L. Iman // *Biometrics.* – 1982. – Vol. 38, N 3. – P. 715–724.
142. Столяров Г.С. Статистика охорони здоров'я : навч.-метод. посіб. для самостійного вивчення дисципліни / Г. С. Столяров, Ю. В. Вороненко, М. В. Голубчиков. – Київ, 2000. – 187 с.
143. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе : Комплекс прикладных программ на CD для Microsoft Excel : практ. рук. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2002. – 640 с.
144. Лапач С. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2002. – 160 с.

145. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : метод. рек. / А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, С. Н. Лапач [и др.]. – Киев : Авиценна, 2003. – 60 с.
146. Serum gamma-glutamyltransferase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk / V. Tahan, B. Canbakan, H. Balci [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2008. – Vol. 55, N 85. – P. 1433–1438.
147. Grundy S. M. Gamma-glutamyl transferase: another biomarker for metabolic syndrome and cardiovascular risk / S. M. Grundy // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27, N 1. – P. 4–7.
148. Whitfield J. B. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of disease / J. B. Whitfield // *Clin. Chem.* – 2007. – Vol. 53, N 1. – P. 1–2.
149. Negro F. Abnormalities of lipid metabolism in hepatitis C virus infection / F. Negro // *Gut*. – 2010. – Vol. 59, N 9. – P. 1279–1287.
150. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP) / S. Mirandola, D. Bowman, M. M. Hussain, A. Alberti // *Nutr. Metab.* – 2010. – Vol. 7. – Art. No 13.
151. Hepatitis C virus NS5A colocalizes with the core protein on lipid droplets and interacts with apolipoproteins / S. T. Shi, S. J. Polyak, H. Tu [et al.] // *Virology*. – 2002. – Vol. 292, N 2. – P. 198–210.
152. Brodsky J. L. Vesicular trafficking of hepatic apolipoprotein B100 and its maturation to very low-density lipoprotein particles; studies from cells and cell-free systems / J. L. Brodsky, V. Gusarova, E. A. Fisher // *Trends Cardiovasc. Med.* – 2004. – Vol. 14, N 4. – P. 127–132.
153. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям. Вірусний гепатит С [Електронний ресурс] : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 233 від 02.04.2014 р. – Режим доступу : URL : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20140402\\_0233.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140402_0233.html). – Назва з екрану.