

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА  
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ  
ім. Л. В. ГРОМАШЕВСЬКОГО  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

УШЕНІНА ЛЮДМИЛА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.36-002.2-008.9-07

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С  
У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ФАКТОРАМИ РИЗИКУ

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Київ – 2011

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:**

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

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор, Заслужений лікар України **Мороз Лариса Василівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри інфекційних хвороб;

доктор медичних наук, доцент **Шкурба Андрій Вікторович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, доцент кафедри інфекційних хвороб.

Захист відбудеться “05\_\_” липня 2011 р. об \_11\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України” (03038, м. Київ, вул. Амосова, 5).

Автореферат розісланий “ 03 ” червня 2011 р.

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

**О.Л.**

**Панасюк**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з найактуальніших проблем сучасної інфектології, що обумовлено високим ризиком формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (Возіанова Ж.І. і співавт., 2002; Малий В. П., 2005; Андрейчин М.А. і співавт., 2010). За прогнозами фахівців, вірусом гепатиту С (HCV) в світі інфіковано понад 500 млн людей, що складає близько 10 % всієї популяції (Wong J.B. et al., 2000; Марієвський В.Ф. і співавт., 2010). Україна за результатами серо-епідеміологічних досліджень належить до регіонів з високим рівнем інфікування HCV (Гураль А.Л. і співавт., 2007).

Відповідно до сучасних даних відомо, що на природній перебіг ХГС може впливати низька факторів, зокрема коінфікування іншими вірусами гепатитів (Мороз Л.В., 2001; Андрейчин М.А. і співавт., 2010; Федорченко С.Ф., 2010), герпесвірусами (Дубинська Г.М. і співавт., 2007), шкідливі токсичні фактори (Андрейчин М.А. і співавт. 2004; 2010). Проте на сьогодні продовжується вивчення факторів, які можуть вплинути на прогресування ХГС. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню цієї інфекції, механізми прогресування захворювання у хворих з супутньою соматичною патологією залишаються недостатньо вивченими.

Протягом останніх 20-ти років у медичній літературі активно обговорюється поєднання клініко-лабораторних порушень, що одержали загальну назву “метаболічний синдром”, розповсюдженість якого у світі сягає 25-35 % (Jia W.P. et al., 2002; Hanefeld M. et al., 2002). Щодо критеріїв верифікації цього патологічного стану на сьогодні не існує єдиної позиції, при цьому заслуговує на увагу визначення ряду критеріїв дефінізуючими, зокрема абдомінальний тип ожиріння та інсулінорезистентність (ІР) (Balkau B. et al., 2002; Ford E.S. et al., 2002; Маньковский Б.Н., 2007; Фадеенко Г.Д. і співавт., 2008). При абдомінальному ожирінні вісцеральна жирова тканина, на відміну від жирової тканини іншої локалізації, продукує так звані адипоцитокіни, в тому числі туморнекротизуючий фактор альфа (TNF- $\alpha$ ), лептин, які впливають на чутливість тканин до інсуліну (Бабак О.Я. і співавт., 2007). Важливим метаболічним фактором ризику є ІР – специфічне порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами і призводить до хронічної компенсаторної гіперінсулінемії. Ряд авторів розглядають ІР як незалежний фактор прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС (Hui J.M. et al., 2003; Ratziu V. et al., 2003). Відомо, що TNF- $\alpha$  має профіброгенні властивості за рахунок опосередкованого підсилювання апоптозу гепатоцитів, що, в свою чергу, сприяє активації зірчастих клітин Іто і трансформації їх у міофібробласти (Liu X. et al., 2001). Хворі з вираженими морфологічними змінами печінки при хронічному гепатиті мають вірогідно більш високу внутрішньопечінкову готовність до TNF- $\alpha$  відповіді і більш високий ризик розвитку ІР (Knobler H. et al., 2005). За наявності у хворого метаболічних факторів ризику, особливо абдомінального ожиріння, печінка стає одним із центрів органопатології під дією прозапального пула цитокінів, що продукуються адипоцитами. В цих умовах одне з провідних місць займає лептин (Piche T. et al., 2002), який раніше за інсулін може стимулювати сателітні клітини печінки до підвищеного синтезу ростових факторів та прогресуванню фіброзу печінки (Hoga C. et al., 2006).

Таким чином, актуальність обраної теми визначається широким розповсюдженням ХГС та його несприятливими наслідками, недостатньою з'ясованістю клініко-патогенетичних аспектів хронічної HCV-інфекції, що перебігає на тлі метаболічних факторів ризику, необхідністю удосконалення оцінки перебігу ХГС у цих хворих.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України “Оптимізація комплексного патогенетичного лікування хворих на гепатити В і С” (№ 0106U008121). Здобувачка є співвиконавцем цієї роботи.

**Ціль дослідження.** Виявити клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С за наявності метаболічних факторів ризику на підставі комплексного вивчення клініко-біохімічних,

морфологічних, імунно-ендокринологічних показників та на основі отриманих даних удосконалити оцінку перебігу захворювання.

**Завдання дослідження.**

1. Проаналізувати клініко-біохімічні параметри хворих на ХГС за наявністю метаболічних факторів ризику.

2. Вивчити зміни імунно-ендокринного балансу (вміст TNF- $\alpha$ , інсуліну, лептину в сироватці крові; показник виразності IP – НОМА-IR) у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику.

3. Дослідити вплив метаболічних факторів ризику на виразність морфологічних змін в печінці у хворих на ХГС.

4. Виявити взаємозв'язки між морфологічними змінами в печінці та зрушеннями в показниках імунно-ендокринного балансу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику.

5. Порівняти морфологічні зміни в печінці та зрушення в показниках імунно-ендокринного балансу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при інфікуванні різними генотипами вірусу.

*Об'єкт дослідження* – ХГС.

*Предмет дослідження* – клініко-патогенетичні особливості перебігу ХГС та імунно-ендокринна регуляція при ХГС на тлі метаболічних факторів ризику.

*Методи дослідження.* В роботі використані клініко-біохімічні, серологічні методи, ультразвукове дослідження (УЗД) органів гепатобіліарної системи; вірусологічні (ідентифікація HCV-RNA та генотипування вірусу методом ПЛР); морфологічні (визначення виразності фіброзу печінки за шкалою METAVIR та ступеня стеатозу печінки за кількістю гепатоцитів з ліпідними включеннями); імуноферментні (визначення вмісту інсуліну, лептину, TNF- $\alpha$  в сироватці крові) дослідження. Для статистичної обробки отриманих даних застосовано параметричні та непараметричні методи (аналіз за Краскелом-Уолісом, критерій Манна-Уїтні; метод  $\chi^2$ ; рангову кореляцію Спірмена; метод множинної лінійної регресії).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексне вивчення показників імунно-ендокринної регуляції у взаємозв'язку з морфологічними змінами в печінці хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику, зокрема при інфікуванні різними генотипами HCV.

Встановлено, що у хворих на ХГС з наявністю метаболічних факторів ризику частіше реєструються клінічні прояви захворювання, вищим є цитоліз печінкових клітин, вміст лептину, інсуліну та TNF- $\alpha$  в сироватці крові, порівняно з пацієнтами без цих факторів. Зазначені зміни найчастіше виявляються за умов наявності у хворих на ХГС абдомінального ожиріння як в поєднанні з IP, так і в комбінації абдомінального ожиріння з IP та артеріальною гіпертензією.

На основі визначення взаємозв'язків між морфологічними змінами в печінці та зрушеннями в показниках імунно-ендокринної регуляції у хворих на ХГС показано, що на виразність фіброзу печінки впливає як наявність однієї IP, поєднання IP з абдомінальним ожирінням, так і комбінація трьох метаболічних факторів. На виразність стеатозу печінки у хворих на ХГС впливає наявність абдомінального ожиріння.

Вперше показано вплив різних параметрів стану імунно-ендокринної регуляції та метаболічних факторів ризику на виразність морфологічних змін в печінці при інфікуванні хворих різними генотипами HCV. Доведено, що при інфікуванні 1 генотипом HCV ступінь фіброзу печінки асоціюється з підвищенням вмісту лептину в сироватці крові та виразністю IP; а при інфікуванні 3 генотипом – з підвищенням вмісту лептину в сироватці крові та виразністю абдомінального ожиріння. Ступінь виразності стеатозу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV асоціюється з підвищенням вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові та виразністю абдомінального ожиріння; а при інфікуванні 3 генотипом – з виразністю абдомінального ожиріння та IP.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані про клініко-патогенетичні особливості ХГС, що перебігає на тлі метаболічних факторів ризику, можуть бути використані практичними лікарями для оцінки перебігу захворювання.

Доцільно включення в комплекс обстеження хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику визначення ступеня виразності ІР - НОМА-ІР (деклараційний патент на корисну модель № 58037, 25.03.2011.), оскільки рівень його підвищення асоціюється з виразністю ступеня фіброзу печінки.

Рекомендовано визначення вмісту в сироватці крові TNF- $\alpha$  та ступеня виразності ІР - НОМА-ІР у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при інфікуванні 1 генотипом HCV (деклараційний патент на корисну модель № 58036, 25.03.2011.), оскільки рівень їх підвищення асоціюється з виразністю стеатозу печінки.

**Впровадження в практику результатів дослідження.** Результати досліджень впроваджені в практику відділень вірусних гепатитів № 2, № 3, гепатологічного центра Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні, інфекційних відділень 7-ої міської лікарні м. Сімферополя та обласної клінічної лікарні м. Чернівці; гепатологічного центру Івано-Франківської обласної клінічної інфекційної лікарні; відділення вірусних гепатитів Полтавської обласної клінічної інфекційної лікарні.

Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгіївського МОЗ України, Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, ВНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора полягає в проведенні інформаційно-патентного пошуку, аналізі й узагальненні даних наукової літератури, розробці основних завдань дослідження, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних і організації виконання лабораторних досліджень, проведенні статистичної обробки отриманих даних. Дисертантка особисто систематизувала отримані дані, узагальнила результати дослідження, написала всі розділи роботи, сформулювала висновки та практичні рекомендації, підготувала до друку наукові праці, впровадила результати наукових розробок у роботу лікувально-профілактичних закладів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційного дослідження викладені на VIII з'їзді інфекціоністів України “Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії” (Вінниця, 2010); Конгресі до 122-річчя від народження академіка Л.В. Громашевського “Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби” (Чернівці, 2009); на Всеукраїнських науково-практичних конференціях “Сучасні аспекти медицини і фармації - 2008” (Запоріжжя, 2008), “Вакцинопрофілактика та імунотерапія інфекційних хвороб” (Хмельницький, 2008), “Сучасні аспекти медицини і фармації - 2009” (Запоріжжя, 2009), “Хвороби печінки в клінічній практиці” (Харків, 2009), “Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці” (Львів, 2009), “Сучасні аспекти медицини і фармації - 2010” (Запоріжжя, 2010), “Нове в діагностиці і терапії вірусних хвороб” (Запоріжжя, 2010), “Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста. Антибактеріальна, антивірусна, імунотерапія та імунпрофілактика в умовах поліклініки та стаціонару” (Харків, 2010).

**Публікації.** На тему дисертації опубліковано 10 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, 4 тез науково-практичних конференцій. Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 148 сторінках, її основний текст займає 122 сторінок. Список використаних джерел літератури займає 26 сторінки. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу й методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Дисертація ілюстрована 32 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел літератури включає 241 наукових праць, з них кирилицею 87, іноземних авторів – 154.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріал і методи дослідження.** Під спостереженням було 170 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та перебували на диспансерному обліку в гепатологічному центрі Обласної інфекційної клінічної лікарні міста Запоріжжя за період 2006-2010 р.р. Всі діагностичні процедури здійснювали за інформованою письмовою згодою пацієнтів. Серед обстежених пацієнтів 114 (67,1 %) чоловіків й 56 (32,9%) жінок у віці від 18 до 60 років, середній вік ( $39,6 \pm 0,9$ ) років. Тривалість захворювання склала орієнтовно ( $4,6 \pm 0,3$ ) роки.

При формуванні груп хворих на ХГС враховували наявність метаболічних факторів ризику. При визначенні дефінізуючих метаболічних факторів ризику користувалися критеріями, запропонованими Всесвітньою організацією охорони здоров'я (1999 р.) та Міжнародною Федерацією Діабету (2005 р.) на 1-ому Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому. Групи хворих на ХГС були сформовані наступним чином: I група – 128 хворих на ХГС з наявністю метаболічних факторів ризику: I-A група – 46 пацієнтів з одним метаболічним фактором ризику – IP; I-B група – 44 пацієнти на ХГС з комбінацією двох дефінізуючих метаболічних факторів ризику – IP та абдомінального типу ожиріння; I-C група – 38 пацієнтів з поєднанням трьох метаболічних факторів ризику – IP, абдомінального типу ожиріння та артеріальної гіпертензії. Групу порівняння (II група) склали 42 хворих на ХГС без метаболічних факторів ризику.

IP підтверджували шляхом застосування методу “гомеостатичної” моделі (НОМА IR), що розраховували на підставі показників інсуліну й глюкози в сироватці крові. Наявність у хворих на ХГС IP підтверджувалося збільшенням НОМА-IR вище 2,77. Наявність у пацієнтів абдомінального типу ожиріння було підтверджено антропометричними даними, а саме: збільшенням окружності талії (ОТ) у чоловіків від 94 до 130 см, в середньому до ( $102,8 \pm 1,2$ ) см, у жінок від 82 до 142 см, у середньому до ( $93,1 \pm 2,0$ ) см; а також вимірюванням коефіцієнту відношення окружністю талії до окружності стегон (ОТ/ОС); індексу маси тіла (ІМТ). Наявність артеріальної гіпертензії було підтверджено підвищенням у 38 пацієнтів систолічного артеріального тиску від 130 до 170 мм рт.ст., в середньому до ( $145,8 \pm 1,5$ ) мм рт.ст. та у 35 хворих діастолічного артеріального тиску – від 85 до 100 мм рт.ст., в середньому до ( $93,0 \pm 1,0$ ) мм рт.ст.

При постановці діагнозу ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів, запропованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Етіологічно діагноз підтверджено кількарізним виявленням у сироватці крові anti-HCV методом ІФА, HCV-RNA методом ПЛР в крові з генотипуванням HCV у 147 (86,5 %) хворих. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику 1 генотип HCV реєструвався у 55 (51,4 %), 2 генотип – у 4 (3,7 %), 3 генотип вірусу – у 48 (44,9 %) хворих. У пацієнтів без метаболічних факторів ризику розподіл за генотипами був таким: 1 генотип вірусу визначався у 18 (45,0 %), 2 генотип – у 4 (10,0%), 3 генотип HCV – у 18 (45,0 %) хворих.

У 83 (48,8 %) хворих діагноз ХГС підтверджено морфологічним дослідженням гепатобіоптатів, яке було проведено завідувачем кафедри патологічної анатомії Запорізького державного медичного університету д.мед.н., професором В.О. Туманським. Виразність фіброзу печінки оцінювали за шкалою METAVIR (Batts K. P. et al., 1995), виразність стеатозу печінки – за кількістю гепатоцитів з ліпідними включеннями: S 0 – стеатозу немає; S 1 – від 1 до 30 % гепатоцитів; S 2 – 30-70 % гепатоцитів; S 3 – понад 70% гепатоцитів з жировими включеннями (Monto A. et al., 2002).

У всіх хворих на ХГС та у 20 здорових осіб контрольної групи досліджували вміст TNF- $\alpha$ , інсуліну та лептину у сироватці крові методом ІФА з використанням ELISA-наборів для кількісного виміру відповідно до методик, запропонованих виробниками: BIOSOURCE (США) – для визначення вмісту TNF- $\alpha$ ; DRG (Німеччина) – для визначення вмісту інсуліну та лептину.

Метод ІФА проведено за допомогою приладу DigiScan-400 (Австрія). Підрахунок результатів здійснювали в автоматичному режимі з використанням програми DigiWin Version 3.30 (License № 8252). Всі спеціальні дослідження проведені в Центральній науково-дослідній лабораторії ЗДМУ (завідувач – д.мед.н., професор Абрамов А.В.).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб контрольної групи в програмі «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5). Обчислювали середні значення (M), середні помилки середньої арифметичної (m), вираховували відсоток відхилення від відповідних у групах порівняння. Для оцінки достовірності різниці ознак між двома незалежними вибірками застосовували непараметричні статистичні методи: критерій Манна-Уїтні – для кількісних ознак; метод  $\chi^2$  – для якісних ознак. При порівнянні ознак в декількох незалежних вибірках спочатку використовували аналіз за Краскелом-Уолісом, при наявності достовірних відмінностей ( $p < 0,01$ ) проводили оцінку достовірності різниці ознак між вибірками застосовуючи критерій Манна-Уїтні. Для оцінки міри зв'язку між ознаками застосовували метод рангової кореляції Спірмена з обчислення коефіцієнту кореляції (r) та метод множинної лінійної регресії.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Клінічна характеристика хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику.** Проведений аналіз клініко-біохімічних даних у хворих на ХГС залежно від наявності метаболічних факторів ризику зазначив, що у хворих I групи клінічні прояви захворювання реєструвалися частіше ( $\chi^2 = 5,85, p < 0,05$ ), зокрема астено-вегетативні - на 23 % ( $\chi^2 = 6,64, p < 0,01$ ) та позапечінкові ознаки на 32,4 % ( $\chi^2 = 13,28, p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику (I група) частіше, ніж у пацієнтів II групи виявлялися геморагічні прояви (15,6 проти 2,4 %,  $p < 0,05$ ), тромбоцитопенія в межах  $78-148 \times 10^9/\text{л}$  – на 21,8 % ( $\chi^2 = 8,32, p < 0,01$ ) та лейкопенія у межах від 2,0 до  $3,9 \times 10^9/\text{л}$  – на 21,6% ( $\chi^2 = 6,98, p < 0,01$ ). За даними УЗД збільшення розмірів печінки (78,9 проти 47,6 %,  $\chi^2 = 15,1, p < 0,001$ ) та селезінки (63,3 проти 50,0 %), наявність дифузних змін паренхіми печінки (67,2 проти 54,8 %), ознаки портальної гіпертензії (31,3 проти 23,8 %), підвищення ехогенності підшлункової залози (40,6 проти 16,7 %,  $\chi^2 = 8,01, p < 0,01$ ) частіше відзначено у хворих на ХГС I групи, ніж у пацієнтів II групи.

У хворих на ХГС з наявністю дефінізуючих метаболічних факторів ризику частіше клінічні прояви ХГС реєструвалися у пацієнтів I-C групи з комбінацією трьох метаболічних факторів ризику, а саме ІР, абдомінального ожиріння та артеріальної гіпертензії ( $\chi^2 = 4,83, p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи. Ознаки ехопатології з боку органів гепатобіліарної системи також найчастіше реєструвалися у хворих на ХГС I-C групи ( $\chi^2 = 4,37, p < 0,05$ ), ніж у хворих II групи.

За результатами біохімічних досліджень встановлено, що у хворих на ХГС I групи підвищення активності АлАТ в сироватці крові відзначалося частіше ( $\chi^2 = 11,82, p < 0,001$ ), а середній рівень активності АлАТ був на 53 % вище ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи і склав ( $2,57 \pm 0,14$ ) проти ( $1,68 \pm 0,21$ ) ммоль/л.год. Аналіз структури цитолітичного синдрому показав, що у пацієнтів I групи в 4,3 рази рідше спостерігалася нормальна активність АлАТ в сироватці крові (5,5 % проти 23,8 %) та в 1,6 рази частіше (50,8 % проти 30,9 %) реєструвалася помірна активність цього ферменту, ніж у хворих II групи.

Аналіз показника синдрому цитолізу залежно від наявності дефінізуючих метаболічних факторів ризику показав, що у хворих I-B та I-C групи активність АлАТ в сироватці крові була вище на 44,0% ( $p < 0,05$ ) та 95,2 % ( $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи і склала ( $2,42 \pm 0,2$ ) та ( $3,28 \pm 0,32$ ) ммоль/л.год відповідно. Крім того, активність цього ферменту у хворих I-C групи була вище, ніж у пацієнтів I-A ( $p < 0,01$ ) та I-B групи ( $p < 0,05$ ). Підвищення активності АлАТ в сироватці крові від 3 до 10 норм частіше спостерігалася у хворих на ХГС з поєднанням трьох метаболічних факторів ризику: у 24 (63,1 %) проти 18 (39,1 %) та 23 (52,3 %) пацієнтів I-A та I-B групи

відповідно. Нормальна активність цього ферменту у хворих I-A та I-B групи відзначалася рідше, ніж у пацієнтів II групи – у 4 (8,7 %) та 3 (6,8 %) хворих відповідно проти 10 (23,8 %), а у пацієнтів з комбінацією трьох факторів нормальна активність АлАТ не реєструвалася.

У хворих I групи як при інфікуванні 1, так і 3 генотипом HCV, активність АлАТ була вище ( $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів без цих факторів: ( $2,34\pm 0,2$ ) проти ( $1,54\pm 0,25$ ) ммоль/л.год та ( $2,72\pm 0,2$ ) проти ( $1,71\pm 0,35$ ) ммоль/л.год відповідно. Показник активності цього ферменту при інфікуванні різними генотипами вірусу хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику статистично не відрізнявся, проте при інфікуванні 3 генотипом HCV частіше, ніж при інфікуванні 1 генотипом вірусу спостерігалася помірна активність АлАТ (60,4 проти 41,8 %) та рідше реєструвалася нормальна активність цього ферменту (4,2 проти 7,3 %).

Корелятивний аналіз показав у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику наявність прямої кореляції між активністю АлАТ в сироватці крові та величиною систолічного артеріального тиску ( $r=+0,38$ ,  $p<0,01$ ), вмістом глюкози в крові ( $r=+0,34$ ,  $p<0,05$ ), величиною діастолічного артеріального тиску ( $r=+0,34$ ,  $p<0,01$ ), коефіцієнтом ОТ/ОС ( $r=+0,32$ ,  $p<0,05$ ).

**Вміст TNF- $\alpha$ , інсуліну та лептину в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику.** При аналізі показників імунно-ендокринної регуляції виявлено, що у хворих на ХГС I групи вміст інсуліну, TNF- $\alpha$  та лептину в сироватці крові був вище ( $p<0,01$ ) порівняно не лише зі здоровими особами, а й вище ( $p<0,01$ ) за відповідні показники хворих II групи на 128,6 %, 41,7 % та 118,7 % відповідно. У хворих I групи підвищення вмісту TNF- $\alpha$  ( $\chi^2 = 5,38$ ,  $p<0,05$ ) та лептину ( $\chi^2 = 14,57$ ,  $p<0,001$ ) в сироватці крові реєструвалося частіше, ніж у пацієнтів II групи.

Порівняння параметрів імунно-ендокринної регуляції у хворих на ХГС з дефінізуючими метаболічними факторами ризику дало змогу зареєструвати вищий вміст TNF- $\alpha$ , інсуліну та лептину у сироватці крові пацієнтів I-B і I-C груп, порівняно з відповідними показниками хворих II групи ( $p<0,01$ ). У пацієнтів I-A групи вміст інсуліну в сироватці крові виявився вище, порівняно з хворими II групи ( $p<0,01$ ). До того ж, у хворих I-B та I-C групи вміст лептину в сироватці крові був вище ( $p<0,01$ ), ніж у пацієнтів I-A групи, а у хворих I-C групи вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові та показник НОМА-IR були вище ( $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів з наявністю лише IP (I-A група) (табл. 1).

Таблиця 1

**Порівняння показників імунно-ендокринного гомеостазу у хворих на ХГС за наявності дефінізуючих метаболічних факторів ризику (M $\pm$ m)**

Показник	Здорові люди (n=20)	Хворі на ХГС			
		I-A група (n=46)	I-B група (n=44)	I-C група (n=38)	II група (n=42)
Інсулін, мкЕд/мл	9,22 $\pm$ 1,13	25,25 $\pm$ 1,73 * **	27,71 $\pm$ 1,96 * **	27,8 $\pm$ 2,41 * **	11,74 $\pm$ 0,54 *
НОМА-IR	1,99 $\pm$ 0,2	5,37 $\pm$ 0,36 * **	6,56 $\pm$ 0,5 * **	7,76 $\pm$ 0,91 * ** ***	2,24 $\pm$ 0,07
TNF- $\alpha$ , пг/мл	4,5 $\pm$ 0,84	10,5 $\pm$ 1,08 *	12,82 $\pm$ 0,83 * **	14,99 $\pm$ 1,53 * ** ***	8,87 $\pm$ 0,87 *
Лептин, нг/мл	7,03 $\pm$ 0,52	10,45 $\pm$ 0,73 *	23,72 $\pm$ 1,92 * ** ***	22,91 $\pm$ 2,66 * ** ***	8,54 $\pm$ 0,68

Примітки: різниця достовірна за критерієм Манна-Уїтні: \* – порівняно із здоровими людьми ( $p<0,05-0,01$ ); \*\* – з показниками хворих II групи ( $p<0,01$ ); \*\*\* – з показниками хворих I-A групи ( $p<0,05-0,01$ ).



У хворих I-B групи частіше реєструвалося підвищення вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові, ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ( $\chi^2 = 10,13, p < 0,01$ ) та хворих з наявністю лише IP ( $\chi^2 = 5,39, p < 0,05$ ). У пацієнтів I-B ( $\chi^2 = 23,85, p < 0,001$ ) та I-C групи ( $\chi^2 = 6,96, p < 0,01$ ) частота підвищення лептину була вище, ніж у хворих II групи. Крім того, у пацієнтів I-B групи підвищення лептину реєструвалося частіше ( $\chi^2 = 14,53, p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів I-A групи.

У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику було встановлено наявність прямої кореляції між показником НОМА-IR та активністю АлАТ ( $r = +0,29; p < 0,05$ ); між вмістом TNF- $\alpha$  та глюкози ( $r = +0,31; p < 0,05$ ), вмістом в сироватці крові інсуліну ( $r = +0,31; p < 0,01$ ), лептину ( $r = +0,35; p < 0,01$ ), показником НОМА-IR ( $r = +0,40; p < 0,01$ ); між вмістом лептину та інсуліну в сироватці крові ( $r = +0,36; p < 0,01$ ), показником НОМА-IR ( $r = +0,34; p < 0,01$ ). ІМТ мав зв'язок з вмістом лептину ( $r = +0,50; p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = +0,32; p < 0,01$ ) й інсуліну в сироватці крові ( $r = +0,30; p < 0,01$ ), показником НОМА-IR ( $r = +0,31; p < 0,01$ ). Кореляції зареєстровано також між показником ОТ та вмістом TNF- $\alpha$  ( $r = +0,28; p < 0,05$ ), лептину в сироватці крові ( $r = +0,30; p < 0,01$ ); між коефіцієнтом ОТ/ОС та вмістом лептину в сироватці крові ( $r = +0,28; p < 0,05$ ), показником НОМА-IR ( $r = +0,29; p < 0,05$ ). Величина систолічного артеріального тиску корелювала з вмістом TNF- $\alpha$  ( $r = +0,28; p < 0,05$ ), лептину в сироватці крові ( $r = +0,28; p < 0,01$ ) та показником НОМА-IR ( $r = +0,28; p < 0,01$ ).

У хворих I групи, інфікованих як 1, так і 3 генотипами вірусу вміст TNF- $\alpha$ , лептину та інсуліну в сироватці крові був вище, порівняно з показниками пацієнтів без метаболічних факторів ризику ( $p < 0,05-0,01$ ). Проте у хворих I групи вміст лептину в сироватці крові був вище у пацієнтів, інфікованих 1 генотипом HCV, ніж при інфікуванні 3 генотипом вірусу ( $p < 0,05$ ). При інфікуванні 1 генотипом HCV у хворих I-B групи частота підвищення вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові була вище ( $\chi^2 = 5,37, p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів II групи. У хворих I-B групи як інфікованих 1, так і 3 генотипом вірусу частіше реєструвалося підвищення вмісту лептину в сироватці крові, ніж у пацієнтів II групи ( $\chi^2 = 7,28$  та  $\chi^2 = 8,80$  відповідно;  $p < 0,01$ ) та хворих з наявністю лише IP ( $\chi^2 = 8,24, p < 0,01$  та  $\chi^2 = 5,89, p < 0,05$  відповідно).

**Взаємозв'язки морфологічних змін в печінці з біохімічними, імунологічними та ендокринологічними показниками у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику.** Морфологічне дослідження гепатобіоптатів проведено 83 пацієнтам (60 хворим I групи та 23 пацієнтам II групи). Залежно від стадії фіброзу печінки за шкалою METAVIR хворі були розділені на підгрупи зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 та F 3-4; залежно від виразності стеатозу – на підгрупи зі ступенями стеатозу печінки S 0-1 та S 2-3.

У хворих I групи частіше реєструвався тяжкий фіброз із трансформацією в цироз печінки (F 3-4), ніж у хворих без цих факторів – 45 (75,0 %) проти 2 (8,7 %) пацієнтів. Статистичний аналіз продемонстрував взаємозв'язок між виразністю фіброзу печінки та наявністю метаболічних факторів ризику ( $\chi^2 = 29,76, p < 0,001$ ). У пацієнтів як I-B, так і I-A групи спостерігалися переважно тяжкі форми фіброзу печінки – у 14 (60,9 %) та 19 (76,0 %) пацієнтів відповідно, а у хворих I-C групи тяжкий фіброз з трансформацією в цироз печінки відзначено у всіх пацієнтів. Виявлено взаємозв'язки між ступенем фіброзу печінки та наявністю IP ( $\chi^2 = 22,05, p < 0,001$ ), поєднанням двох дефініруючих факторів ( $\chi^2 = 13,8, p < 0,001$ ), а також трьох метаболічних факторів ризику ( $\chi^2 = 27,4, p < 0,001$ ). Приєднання артеріальної гіпертензії до комбінації IP та абдомінального ожиріння призводило до збільшення частоти виявлення фіброзу печінки F 3-4 стадій ( $\chi^2 = 6,32, p < 0,05$ ).

Аналіз виразності цитолітичного синдрому продемонстрував взаємозв'язок між частотою підвищення активності АлАТ в сироватці крові та наявністю метаболічних факторів ризику при стадіях фіброзу печінки F 1-2 ( $\chi^2 = 6,21, p < 0,05$ ). Активність АлАТ при фіброзі печінки F 1-2 була вища у пацієнтів I групи порівняно з хворими II групи ( $p < 0,05$ ) і склала відповідно ( $2,26 \pm 0,28$ ) проти ( $1,32 \pm 0,22$ ) ммоль/год.л.

У хворих I групи частіше, ніж у пацієнтів II групи був виражений стеатоз печінки S 2-3 (45,0 % проти 30,4 % хворих). У хворих I-A та II групи стеатоз печінки S 2-3 реєструвався з однаковою частотою: у 28,0 % та 30,4 % пацієнтів відповідно, а у хворих I-B та I-C групи

виражений стеатоз печінки відзначався майже в 2 рази частіше – у 56,5 % та 58,3 % пацієнтів відповідно. Статистичний аналіз продемонстрував, що приєднання абдомінального ожиріння до IP призводить до збільшення частоти виявлення стеатозу печінки S 2-3 ( $\chi^2 = 4,00, p < 0,05$ ).

Аналіз виразності цитолізу печінкових клітин продемонстрував взаємозв'язок між частотою підвищення активності АлАТ в сироватці крові та наявністю метаболічних факторів ризику при виразності стеатозу печінки S 0-1 ( $\chi^2 = 7,80, p < 0,01$ ) та S 2-3 ( $\chi^2 = 3,97, p < 0,05$ ). У хворих I групи як зі стеатозом печінки S 0-1, так і S 2-3 активність АлАТ в сироватці крові була вище ( $p < 0,05-0,01$ ) за аналогічний показник пацієнтів II групи: ( $2,37 \pm 0,27$ ) проти ( $1,35 \pm 0,26$ ) та ( $2,73 \pm 0,24$ ) проти ( $1,37 \pm 0,38$ ) ммоль/год.л.

У хворих I групи зареєстровано наявність прямої кореляції між стадією фіброзу печінки та показником виразності IP – НОМА-IR ( $+0,36; p < 0,05$ ), вмістом інсуліну в сироватці крові ( $+0,36; p < 0,05$ ), артеріальним тиском ( $+0,32; p < 0,05$ ). Виразність стеатозу печінки мала пряму кореляцію з ОТ ( $+0,38; p < 0,05$ ), коефіцієнтом ОТ/ОС ( $+0,47; p < 0,05$ ), ІМТ ( $+0,36; p < 0,05$ ), а також рівнем глікемії ( $+0,33; p < 0,05$ ). У хворих II групи відзначена лише пряма кореляція між виразністю стеатозу печінки та рівнем глікемії ( $+0,30; p < 0,05$ ).

При аналізі взаємозв'язків показників імунно-ендокринної регуляції з виразністю фіброзу печінки виявлено, що вміст інсуліну в сироватці крові у хворих I групи як з фіброзом печінки F 1-2 ( $22,97 \pm 1,36$ ) проти ( $11,86 \pm 1,51$ ) мклЕд/мл ( $p < 0,01$ ), так і F 3-4 ( $31,67 \pm 1,88$ ) проти ( $12,32 \pm 0,88$ ) мклЕд/мл ( $p < 0,01$ ) був вище, ніж у пацієнтів II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. Крім того, у хворих I групи вміст інсуліну та показник НОМА-IR були вище ( $p < 0,01$ ) при наявності фіброзу печінки F 3-4 ступеня, ніж при початкових стадіях фіброзу печінки (F 1-2): ( $31,67 \pm 1,88$ ) проти ( $22,97 \pm 1,36$ ) мклЕд/мл та ( $8,03 \pm 0,64$ ) проти ( $5,52 \pm 0,33$ ) відповідно.

Найвищий вміст інсуліну в сироватці крові був зафіксований у пацієнтів I-C групи при наявності фіброзу печінки F 3-4 – ( $36,61 \pm 3,47$ ) мклЕд/мл. Цей показник був вище ( $p < 0,05$ ), ніж у хворих з фіброзом печінки F 3-4 і наявністю лише IP ( $28,52 \pm 2,06$ ) мклЕд/мл. У хворих I-B групи вміст цього гормону був вище ( $p < 0,05$ ) за наявності F 3-4, ніж при фіброзі печінки F 1-2: ( $31,70 \pm 2,11$ ) проти ( $23,60 \pm 1,84$ ) мклЕд/мл. У хворих зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 найвищим показник НОМА-IR був при поєднанні трьох метаболічних факторів ризику (I-C група), який перевищував ( $p < 0,01$ ) цей показник у пацієнтів I-A групи – ( $10,79 \pm 1,09$ ) проти ( $6,45 \pm 0,58$ ). Крім того, у пацієнтів з наявністю IP (I-A група) показник НОМА-IR виявився вищим ( $p < 0,05$ ) при стадіях фіброзу печінки F 3-4, ніж у хворих зі стадіями F 1-2.

Вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові хворих I групи як при стадіях фіброзу печінки F 1-2, так і при стадіях F 3-4 був вище ( $p < 0,05-0,01$ ), ніж у здорових осіб. Найвищим ( $p < 0,01$ ) був рівень цього цитокіну у пацієнтів I групи з фіброзом F 3-4, порівняно з показником хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки і пацієнтів I групи зі стадіями фіброзу печінки F 1-2: ( $14,3 \pm 1,15$ ) проти ( $7,46 \pm 1,15$ ) та ( $7,9 \pm 0,98$ ) пг/мл відповідно. У хворих II групи підвищення ( $p < 0,05$ ) вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові було зареєстровано лише у хворих з фіброзом печінки F 3-4. При фіброзі печінки F 3-4 вміст TNF- $\alpha$  у хворих як I-A, так і I-B й I-C групи виявився вищим ( $p < 0,05-0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи і склав відповідно ( $11,69 \pm 1,07$ ), ( $16,36 \pm 1,64$ ) та ( $18,39 \pm 1,72$ ) проти ( $7,46 \pm 1,15$ ) пг/мл. Крім того, у хворих I-B та I-C групи зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові був вищим ( $p < 0,05-0,01$ ), ніж у пацієнтів I-A групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. Вміст цього цитокіну в сироватці крові хворих I-A та I-B групи зі стадіями фіброзу печінки F 3-4 був вище ( $p < 0,05-0,01$ ), ніж у хворих з відповідними метаболічними факторами ризику і стадіями фіброзу печінки F 1-2.

Вміст лептину в сироватці крові хворих I групи як з фіброзом печінки F 1-2, так і F 3-4 був вище ( $p < 0,01$ ) не тільки порівняно зі здоровими людьми, але й з показниками хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. У пацієнтів I групи частота підвищення рівня цього гормону була вище як у пацієнтів з фіброзом печінки F 1-2 ( $\chi^2 = 7,35, p < 0,01$ ), так і зі стадіями фіброзу F 3-4 ( $\chi^2 = 14,27, p < 0,001$ ), ніж у хворих II групи. У пацієнтів I групи найвищий ( $p < 0,05$ ) вміст лептину зареєстровано при наявності фіброзу печінки F 3-4, що вірогідно відрізнявся від

показника хворих зі стадіями фіброзу печінки F 1-2: (22,44±2,35) проти (16,13±1,67) нг/мл відповідно. У хворих з наявністю абдомінального ожиріння як при поєднанні з ІР, так і при поєднанні трьох факторів, незалежно від стадії фіброзу печінки, вміст лептину був вище ( $p<0,01$ ), ніж у пацієнтів II та I-A групи з аналогічними стадіями фіброзу печінки. У хворих I-B групи вміст лептину виявився найвищим ( $p<0,01$ ) при наявності тяжкого фіброзу з трансформацією в цироз печінки, порівняно з пацієнтами зі стадіями F 1-2 (рис. 1).

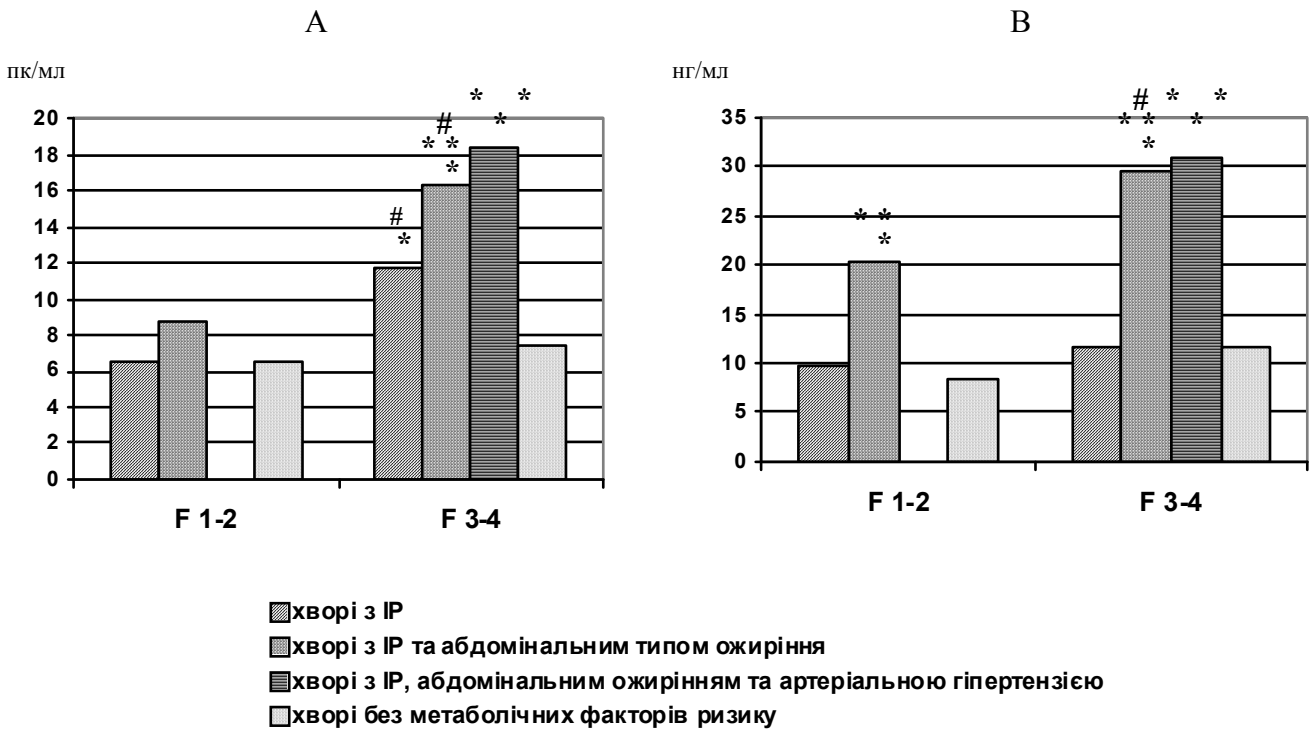


Рис. 1. Порівняння вмісту TNF- $\alpha$  (А) та лептину (В) в сироватці крові у хворих на ХГС з дефінізуючими метаболічними факторами ризику при різних стадіях фіброзу печінки (різниця достовірна ( $p<0,05-0,01$ ) за критерієм Манна-Уїтні: \* - порівняно з хворими II групи; \*\* - з хворими I-A групи та відповідними стадіями фіброзу печінки; # - з хворими при наявності відповідних метаболічних факторів з фіброзом F 1-2).

Аналіз взаємозв'язків показників імунно-ендокринної регуляції з виразністю стеатозу печінки показав, що у пацієнтів I групи як при стеатозі печінки S 0-1, так і при S 2-3 вміст інсуліну в сироватці крові був вище ( $p<0,01$ ), ніж у хворих II групи з відповідними ступенями стеатозу печінки: (27,94±1,82) проти (11,01±1,08) мклЕд/мл та (31,4±2,55) проти (12,83±1,04) мклЕд/мл відповідно. Вміст інсуліну у хворих I-A, I-B та I-C групи був вище ( $p<0,05-0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи. У хворих I-C групи, як при стеатозі печінки S 0-1, так і при S 2-3 не лише вміст інсуліну, а й НОМА-ІР виявилися вище ( $p<0,05$ ), ніж у пацієнтів I-A групи з відповідними ступенями стеатозу.

Вміст TNF- $\alpha$  і лептину в сироватці крові хворих I групи як зі ступенями стеатозу печінки S 0-1: (11,59±0,97) проти (5,99±0,75) пг/мл та (19,43±1,84) проти (8,79±0,79) нг/мл відповідно, так і S 2-3 (13,94±1,77) проти (7,79±0,89) пг/мл та (22,61±2,14) проти (8,39±0,81) нг/мл були також вище, порівняно з пацієнтами II групи ( $p<0,01$ ). Вміст TNF- $\alpha$  та лептину в сироватці крові були вище у пацієнтів I-B та I-C групи ( $p<0,05-0,01$ ), порівняно з хворими II групи як при ступенях стеатозу печінки S 0-1, так і S 2-3. Вміст лептину був вищим ( $p<0,05$ ) у пацієнтів I-B та I-C групи, порівняно з хворими I-A групи, як при стеатозі S 0-1, так і при стеатозі печінки S 2-3 (рис. 2).

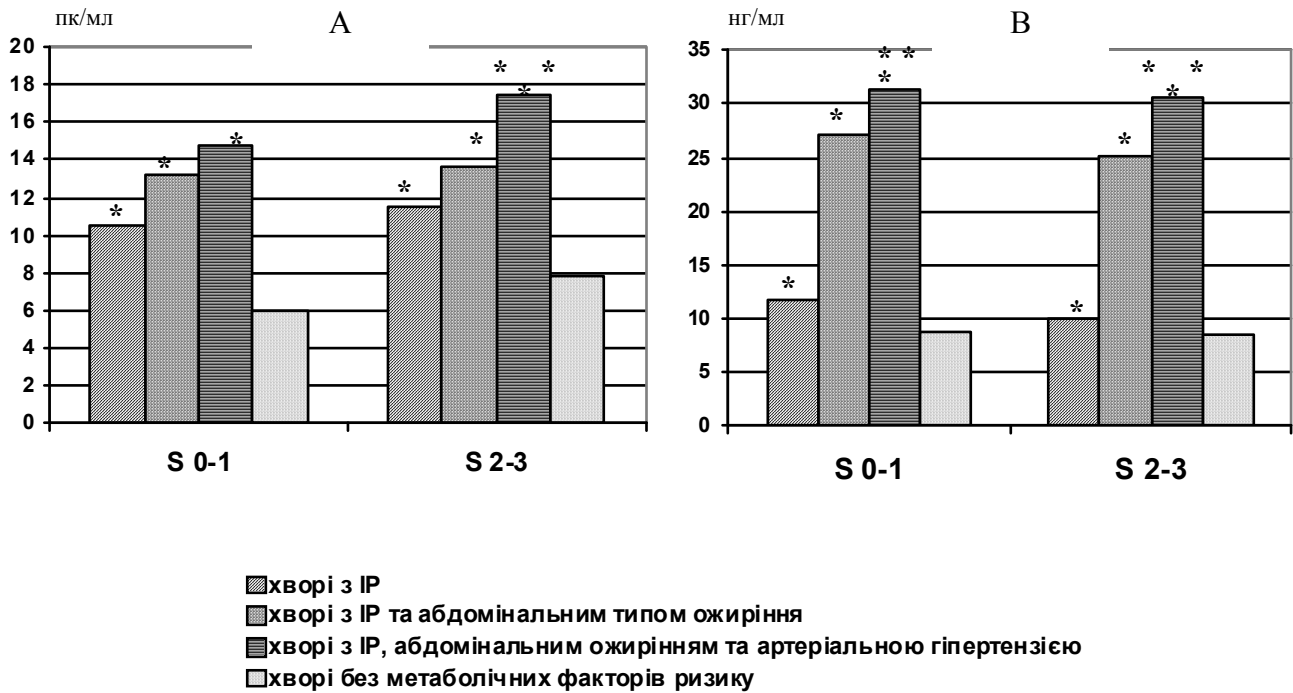


Рис. 2. Порівняння вмісту TNF- $\alpha$  (А) та лептину (В) в сироватці крові у хворих на ХГС з дефінізуючими метаболічними факторами ризику при різних ступенях стеатозу печінки (різниця достовірна ( $p < 0,05-0,01$ ) за критерієм Манна-Уїтні: \* - порівняно з хворими II групи; \*\* - з хворими з ІР та відповідними стадіями стеатозу печінки).

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь фіброзу печінки асоціюється з підвищенням НОМА-ІР (+ 0,38) та вмістом лептину в сироватці крові (+ 0,31); а виразність стеатозу печінки – з показником ОТ (+ 0,33) та рівнем підвищення глюкози крові (+ 0,26). У хворих на ХГС за наявності абдомінального ожиріння ступінь фіброзу печінки асоціюється з рівнем інсулінемії (+ 0,50), вмістом в сироватці крові TNF- $\alpha$  (+ 0,39) та показником ОТ (+ 0,38); а виразність стеатозу печінки – з коефіцієнтом ОТ/ОС (+ 0,66) та вмістом лептину в сироватці крові (+ 0,46).

У 69 хворих (48 пацієнтів I групи та 21 хворого II групи) на ХГС з морфологічно верифікованим діагнозом проведено генотипування HCV. Розподіл за генотипами вірусу серед хворих I групи склав: 24 (50 %) пацієнтів з 1 генотипом HCV та 24 (50 %) – з 3 генотипом. У хворих II групи 1 генотип вірусу виявлено у 9 (42,9 %) хворих, 2 генотип – у 3 (14,2 %), 3 генотип HCV – у 9 (42,9 %) пацієнтів.

При інфікуванні 1 генотипом вірусу у хворих I групи тяжкий фіброз з трансформацією в цироз печінки реєструвався частіше ( $\chi^2=14,75$ ,  $p < 0,001$ ), ніж у пацієнтів без метаболічних факторів ризику: у 20 (83,4 %) проти 1 (11,1 %) хворих; а при інфікуванні 3 генотипом HCV F 3-4 діагностовано лише у пацієнтів з метаболічними факторами ризику (15 - 62,5 %) ( $\chi^2=10,31$   $p < 0,01$ ). Стадії фіброзу печінки F 3-4 у хворих з метаболічними факторами ризику частіше реєструвалися у інфікованих 1 генотипом HCV – 20 (83,4 %) проти 15 (62,5 %) пацієнтів, інфікованих 3 генотипом вірусу. При інфікуванні хворих як 1, так і 3 генотипом HCV на виразність фіброзу печінки впливали наявність ІР ( $\chi^2=8,1$ ,  $p < 0,01$  та  $\chi^2=9,0$ ,  $p < 0,01$  відповідно), поєднання двох дефінізуючих факторів ризику ( $\chi^2=9,02$ ,  $p < 0,01$  та  $\chi^2=4,56$ ,  $p < 0,05$ ), та комбінація ІР, абдомінального ожиріння і артеріальної гіпертензії ( $\chi^2=10,4$ ,  $p < 0,01$  та  $\chi^2=13,99$ ,  $p < 0,001$ ). Крім того, при інфікуванні 3

генотипом вірусу приєднання до двох дефінізуючих метаболічних факторів ризику артеріальної гіпертензії впливало на виразність фіброзу печінки ( $\chi^2=5,0, p<0,05$ ).

При інфікуванні хворих на ХГС 3 генотипом HCV та наявності метаболічних факторів ризику майже в 1,9 разів частіше відзначався стеатоз печінки S 3, порівняно з хворими без цих факторів: у 10 (41,7 %) проти 2 (22,2 %) пацієнтів. На відміну від інфікованих 3 генотипом HCV, у інфікованих 1 генотипом вірусу стеатоз печінки S 2 та S 3 реєструвався лише у хворих з метаболічними факторами ризику – 5 (20,8 %) та 1 (4,2 %) відповідно. Також було зазначено, що при інфікуванні 1 генотипом HCV відсутність стеатозу печінки більш, ніж в 6 разів частіше реєструвалася у хворих без метаболічних факторів, ніж у пацієнтів I групи: у 5 (55,6 %) проти 2 (8,3 %) хворих. При інфікуванні 1 генотипом вірусу у пацієнтів наявність абдомінального ожиріння впливала на виразність стеатозу печінки як при поєднанні з IP ( $\chi^2=4,56, p<0,05$ ), так і при комбінації трьох факторів ( $\chi^2=4,2, p<0,05$ ). Порівняльний аналіз виразності стеатозу печінки у пацієнтів з метаболічними факторами ризику при інфікуванні 1 і 3 генотипом HCV зазначив більш виражений стеатоз печінки при інфікуванні 3 генотипом вірусу ( $\chi^2=14,11, p<0,001$ ).

Аналіз показників імунно-ендокринного статусу показав, що вміст інсуліну у хворих I групи інфікованих як 1, так і 3 генотипом HCV при стадіях фіброзу печінки F 1-2 виявилися вищими ( $p<0,01$ ), ніж у хворих II групи з відповідними стадіями фіброзу печінки. У хворих I групи при інфікуванні як 1, так і 3 генотипом вірусу та стадіях фіброзу печінки F 3-4 вміст інсуліну в сироватці крові був вище ( $p<0,05-0,01$ ), ніж у хворих з відповідним інфікуванням зі стадією фіброзу печінки F 1-2. У пацієнтів I групи, інфікованих 1 генотипом HCV, показник НОМА-IR був вище при фіброзі F 3-4, ніж при F 1-2. У хворих I групи при інфікуванні 3 генотипом HCV та стадіях фіброзу печінки F 1-2 вміст інсуліну та показник НОМА-IR виявилися вищими ( $p<0,05$ ), ніж у хворих інфікованих 1 генотипом вірусу з відповідними стадіями фіброзу печінки – ( $24,14\pm 1,47$ ) проти ( $20,45\pm 1,11$ ) мкЕд/мл та ( $6,14\pm 0,39$ ) проти ( $4,69\pm 0,37$ ) відповідно. У хворих I групи як при інфікуванні 1, так і 3 генотипом HCV вміст TNF- $\alpha$  в сироватці крові був вище ( $p<0,05-0,01$ ) при стадіях фіброзу печінки F 3-4, ніж при фіброзі F 1-2. Вміст лептину в сироватці крові пацієнтів I групи зі стадіями фіброзу печінки F 3-4, інфікованих 1 генотипом HCV, виявився вищим ( $p<0,05$ ), порівняно з хворими зі стадіями фіброзу печінки F 1-2 цієї ж групи. Вміст лептину у хворих I групи інфікованих 3 генотипом вірусу з фіброзом печінки F 1-2 був вище, ніж у пацієнтів II групи з аналогічними стадіями фіброзу печінки ( $p<0,01$ ).

У хворих I групи інфікованих як 1, так і 3 генотипом HCV при стеатозі печінки S 0-1 вміст інсуліну, TNF- $\alpha$ , лептину в сироватці крові виявилися вищими ( $p<0,05-0,01$ ), ніж у хворих II групи з відповідною виразністю стеатозу печінки. Крім того, при стеатозі печінки S 2-3 та інфікуванні 3 генотипом HCV ці показники були вище у хворих I групи ( $p<0,05-0,01$ ), ніж у пацієнтів II групи.

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь фіброзу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV асоціюється з підвищенням вмісту лептину в сироватці крові (+ 0,58) та показником НОМА-IR (+ 0,40); а при інфікуванні 3 генотипом вірусу – з вмістом лептину в сироватці крові (+ 0,75) та коефіцієнтом ОТ/ОС (+ 0,62). Виразність стеатозу печінки у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при інфікуванні 1 генотипом HCV асоціюється з підвищенням вмісту TNF- $\alpha$  в сироватці крові (+ 1,48) та показником ОТ (+ 0,53); а при інфікуванні 3 генотипом вірусу – з коефіцієнтом ОТ/ОС (+ 1,02) та показником НОМА-IR (+ 0,57).

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведені теоретичне узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає в поглибленні уявлення про клініко-патогенетичні особливості ХГС за наявності метаболічних факторів ризику завдяки комплексному вивченню клініко-біохімічних, морфологічних, імунно-ендокринологічних показників, що дало змогу удосконалити оцінку перебігу захворювання.

1. До клініко-біохімічних особливостей ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику належать збільшення частоти астено-вегетативних ( $\chi^2 = 6,64, p < 0,01$ ) та позапечінкових ( $\chi^2 = 13,28, p < 0,01$ ) проявів, частоти виявлення збільшених розмірів печінки (на 31,3 %,  $p < 0,01$ ), лейкопенії (на 21,6 %,  $p < 0,01$ ) та тромбоцитопенії (на 21,8 %,  $p < 0,01$ ), вищий рівень цитолізу печінкових клітин (на 53 %,  $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів без цих факторів.

2. У хворих на ХГС з наявністю метаболічних факторів ризику, на відміну від пацієнтів без цих факторів, зміни показників імунно-ендокринної регуляції характеризуються підвищенням вмісту інсуліну (на 128,6 %,  $p < 0,01$ ), TNF- $\alpha$  (на 41,7 %,  $p < 0,01$ ) та лептину (на 118,7%,  $p < 0,01$ ) в сироватці крові. При поєднанні у хворих на ХГС двох дефініруючих метаболічних факторів ризику, абдомінального ожиріння та ІР, частота підвищення вмісту TNF- $\alpha$  ( $\chi^2 = 5,39, p < 0,05$ ) та лептину ( $\chi^2 = 14,53, p < 0,001$ ) в сироватці крові вище, ніж у пацієнтів з наявністю лише ІР.

3. Наявність у хворих на ХГС метаболічних факторів ризику впливає на виразність фіброзу печінки ( $\chi^2 = 29,76, p < 0,001$ ), що призводить до збільшення частоти виявлення фіброзу печінки F 3-4 за наявності ІР (76,0 %), поєднання ІР з абдомінальним ожирінням (60,9 %) та комбінації трьох факторів (100 %), порівняно з хворими без цих факторів (8,7 %). Наявність абдомінального ожиріння у хворих на ХГС призводить до збільшення частоти виявлення стеатозу печінки S 2-3 ступеня виразності ( $\chi^2 = 4,00, p < 0,05$ ) як при поєднанні з ІР (56,5 %), так і при комбінації трьох метаболічних факторів ризику (58,3 %) на відміну від пацієнтів при наявності лише ІР (28,0 %) або без метаболічних факторів ризику (30,4 %).

4. Вміст інсуліну, TNF- $\alpha$ , лептину в сироватці крові та показник НОМА-ІР були найвищими у хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику зі стадією фіброзу печінки F 3-4 як порівняно з відповідними показниками пацієнтів II групи з тяжким фіброзом з трансформацією в цироз печінки, так і з показниками хворих I групи зі стадіями фіброзу F 1-2 ( $p < 0,05$ ). У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь виразності фіброзу печінки асоціюється ( $p < 0,05$ ) з підвищенням НОМА-ІР (+0,38) та вмістом лептину (+0,31); виразність стеатозу печінки у цих хворих асоціюється ( $p < 0,05$ ) з показником окружності талії (+0,33) та рівнем глікемії (+0,26). За наявності абдомінального ожиріння ступінь виразності фіброзу печінки асоціюється ( $p < 0,05$ ) з рівнем інсулінемії (+ 0,50), вмістом TNF- $\alpha$  (+0,39) та окружністю талії (+0,38); ступінь виразності стеатозу печінки у цих хворих асоціюється ( $p < 0,05$ ) з коефіцієнтом відношення окружностей талії до стегон (+0,66) та вмістом лептину (+0,46).

5. При інфікуванні 1 генотипом HCV хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику ступінь фіброзу печінки асоціюється ( $p < 0,05$ ) з підвищенням вмісту лептину (+ 0,58) та показником НОМА-ІР (+ 0,40); а при інфікуванні 3 генотипом вірусу ( $p < 0,05$ ) – з вмістом лептину (+ 0,75) та коефіцієнтом відношення окружностей талії до стегон (+ 0,62). Виразність стеатозу печінки при інфікуванні 1 генотипом HCV хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику асоціюється ( $p < 0,05$ ) з підвищенням вмісту TNF- $\alpha$  (+ 1,48) та показником окружності талії (+ 0,53); а при інфікуванні 3 генотипом вірусу ( $p < 0,05$ ) – з коефіцієнтом відношення окружностей талії до стегон (+ 1,02) та показником НОМА-ІР (+ 0,57).

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки перебігу ХГС у хворих з метаболічними факторами ризику поряд з загально клінічними обстеженнями хворих рекомендується в комплексі визначати показник ступеня виразності ІР (НОМА-ІР), вміст лептину та TNF- $\alpha$  в сироватці крові.

2. У хворих на ХГС у поєднанні з метаболічними факторами ризику доцільно визначення показника ступеня виразності ІР - НОМА-ІР, оскільки рівень його підвищення асоціюється з виразністю ступеня фіброзу (деклараційний патент на корисну модель № 58037, 25.03.2011.).

3. У хворих на ХГС з метаболічними факторами ризику при інфікуванні 1 генотипом HCV рекомендується в комплекс обстеження включати визначення вмісту в сироватці крові TNF- $\alpha$

та показника ступеня виразності IP - НОМА-IR, оскільки рівень їх підвищення асоціюється з виразністю стеатозу печінки (декларційний патент на корисну модель № 58036, 25.03.2011.).

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ушеніна Л. А. Особенности течения хронического гепатита С у больных с метаболическими факторами риска / Л. А. Ушеніна, Е. В. Рябоконт // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики : Збірник наукових статей. Випуск XXI. – 2008. – Т. 1. – С.171-174 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та написання статті)*.

2. Ушеніна Л. О. Клініко-біохімічні та морфологічні особливості хронічного гепатиту С при інфікуванні різними генотипами HCV / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт // Патологія. – 2009. – Т. 6, №1. – С. 86–87 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка та підготовка статті до друку)*.

3. Рябоконт О. В. Вміст TNF-α в сироватці крові та показник НОМА-IR у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику / О. В. Рябоконт, Л. О. Ушеніна // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 18–21 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та написання статті)*.

4. Ушеніна Л. О. Вміст TNF-α в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт // Biomedical and biosocial anthropology. – 2009. – №12. – С. 203-205 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*.

5. Рябоконт О. В. Вміст туморнеротизуючого фактора-α та лептину в сироватці крові у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику / О. В. Рябоконт, Л. О. Ушеніна // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3–4. – С. 135–139 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка та написання статті)*.

6. Взаємозв'язки ступеня фіброзу печінки та показників імунно-ендокринного гомеостазу у хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику при інфікуванні різними генотипами вірусу / Л. О. Ушеніна, В. О. Туманський, А. В. Абрамов [та ін.] // Запорожський медичний журнал. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 20-22 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*.

7. Пат. 58037 Україна, МПК<sup>7</sup> G 01 N 33/00. Спосіб діагностики ступеня фіброзу печінки при хронічному гепатиті С / Ушеніна Л. О., Туманський В. О., Рябоконт О. В.; заявники і патентовласники ЗДМУ, Л. О. Ушеніна, В. О. Туманський, О. В. Рябоконт. – № u 2010 11122 ; заявл. 16.09.10 ; опубл. 25.03.11, Бюл. № 6. *(Дисертантом розроблено та впроваджено спосіб)*.

8. Пат. 58036 Україна, МПК<sup>7</sup> G 01 N 33/00. Спосіб діагностики ступеня стеатозу печінки при хронічному гепатиті С / Ушеніна Л. О., Туманський В. О., Рябоконт О. В.; заявники і патентовласники ЗДМУ, Л. О. Ушеніна, В. О. Туманський, О. В. Рябоконт. – № u 2010 11121 ; заявл. 16.09.10 ; опубл. 25.03.11, Бюл. № 6. *(Дисертантом розроблено та впроваджено спосіб)*.

9. Ушеніна Л. О. Взаємозв'язок ступеня фіброзу та виразності стеатозу печінки з показником НОМА IR у хворих на хронічний гепатит С / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт // Болізни печени в клінічній практиці : матеріали науко-практ. конф. с междунар. участием, 26-27 марта 2009 г., г. Харьков. – Харьков, 2009. – С. 169-170 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку)*.

10. Ушеніна Л. О. Деякі клініко-епідеміологічні та морфологічні особливості хронічного гепатиту С у хворих з метаболічними факторами ризику / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт // Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України, 21-22 травня, 2009 р., м. Львів. – Львів, 2009. – С. 55-57 *(здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, написання тез)*.

11. Ушеніна Л. О. Вміст лептину в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику / Л. О. Ушеніна, О. В. Рябоконт // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби : матеріали Конгресу до 122-річчя від дня народження академіка Л. В. Громашевського, 8-9 жовтня 2009 р., м. Чернівці. – Тернопіль, 2009. – С. 279-280 (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку*).

12. Ушеніна Л. О. Взаємозв'язок морфологічних змін в печінці з вмістом лептину в сироватці крові хворих на хронічний гепатит С з метаболічними факторами ризику / Л. О. Ушеніна // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії : матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України, 6-8 жовтня 2010 р., м. Вінниця. – Тернопіль, 2010 – С. 105-107. (*здобувачем проведено аналіз літератури, набір матеріалу, підготовка тез до друку*).

## АНОТАЦІЯ

**Ушеніна Л.О. Клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С у хворих з метаболічними факторами ризику.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України», Київ, 2011.

У дисертаційній роботі представлені результати дослідження клініко-патогенетичних ланок хронічного гепатиту С, який перебігає на тлі наявності метаболічних факторів ризику. На основі комплексного вивчення клініко-біохімічних та імунно-ендокринологічних показників, визначення морфологічних змін в печінці у цих хворих, зокрема при інфікуванні різними генотипами HCV, наведено теоретичні узагальнення та нове вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у поглибленні уявлення про клініко-патогенетичні особливості хронічного гепатиту С, асоційованого з метаболічними факторами ризику, що дало змогу покращити оцінку перебігу захворювання та оптимізувати діагностику виразності фіброзу та стеатозу печінки шляхом визначення вмісту TNF- $\alpha$ , інсуліну в сироватці крові та розрахунку HOMA-IR.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, метаболічні фактори ризику, імунно-ендокринна регуляція, фіброз печінки, стеатоз печінки.

## АННОТАЦИЯ

**Ушенина Л.А. Клинико-патогенетические особенности хронического гепатита С у больных с метаболическими факторами риска.** – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского АМН Украины», Киев, 2011.

В диссертационной работе представлены результаты исследований, посвященных изучению клинико-патогенетических особенностей хронического гепатита С, который протекает на фоне наличия метаболических факторов риска, оптимизирована диагностика выраженности фиброза и стеатоза печени.

На основании комплексного изучения клинико-биохимических и иммунно-эндокринных показателей, морфологических изменений в печени у больных хроническим гепатитом С в зависимости от наличия метаболических факторов риска было установлено, что наличие данных факторов приводит к увеличению частоты астено-вегетативных и внепеченочных проявлений, частоты увеличения размеров печени и регистрации изменений в гемограмме с развитием лейко- и тромбоцитопении, увеличению выраженности цитолиза клеток печени, повышению содержания лептина, инсулина и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови, по сравнению с пациентами без метаболических факторов риска. У больных с наличием метаболических факторов риска чаще регистрировался



тяжелый фиброз с трансформацией в цирроз печени и выраженный стеатоз печени 2-3 степени. У больных с наличием метаболических факторов риска и стадией фиброза печени F 3-4 содержание инсулина, TNF- $\alpha$ , лептина в сыворотке крови и показатель НОМА-IR были выше как по сравнению с соответствующими показателями больных этой группы и стадией фиброза печени F 1-2, так и с показателями больных без метаболических факторов с тяжелым фиброзом с трансформацией в цирроз печени. На выраженность фиброза печени влияло как наличие одной инсулинорезистентности, её сочетания с абдоминальным ожирением, так и комбинация трёх метаболических факторов; а на выраженность стеатоза – наличие абдоминального ожирения. Выраженность морфологических изменений в печени у больных хроническим гепатитом C ассоциировалась с выраженностью инсулинорезистентности и абдоминального ожирения, изменениями показателей иммунно-эндокринной регуляции.

У больных хроническим гепатитом C при инфицировании 1 генотипом HCV степень фиброза печени ассоциируется с повышением содержания лептина в сыворотке крови и выраженностью ИР; а при инфицировании 3 генотипом – с повышением содержания лептина в сыворотке крови и выраженностью абдоминального ожирения. Степень выраженности стеатоза печени при инфицировании 1 генотипом HCV ассоциируется с повышением содержанием TNF- $\alpha$  в сыворотке крови и выраженностью абдоминального ожирения; а при инфицировании 3 генотипом – с выраженностью абдоминального ожирения и ИР.

**Ключевые слова:** хронический гепатит C, метаболические факторы риска, иммунно-эндокринная регуляция, фиброз печени, стеатоз печени.

## ANNOTATION

**Ushenina L.O. Clinical-pathogenetic features of chronic hepatitis C in patients with metabolic risk factors.** – Manuscript.

The dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences on specialization 14.01.13 – infectious diseases. SE “Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V. Gromashevsky, AMS of Ukraine”, Kyiv, 2011.

The results of research of clinical-pathogenetic links of chronic hepatitis C in patients with metabolic risk factors are uncovered in the dissertation work. Complex investigation of clinical-biochemical and immune-endocrinal indices, morphological changes in liver was done in these patients. It was found that patients with metabolic risk factors have higher cytolysis of hepatocytes, higher leptin, insulin and TNF- $\alpha$  serum levels than in patients without these factors. Influence of immune-endocrine parameters and metabolic risk factors to liver fibrosis and steatosis was uncovered in research work.

Key words: chronic hepatitis C, metabolic risk factors, immuno-endocrinological regulation, liver fibrosis, liver steatosis.

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	аланінамінотрансфераза
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
ІФА	імуноферментний аналіз
HCV	вірус гепатиту C
ОС	окружність стегон
ОТ	окружність талії
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
TNF- $\alpha$	туморнекротизуючий фактор $\alpha$
УЗД	ультразвукове дослідження
ХГС	хронічний гепатит C

Підписано до друку 31.05.2011 р. Формат 60X90/16  
Обсяг друк. арк. – 0,8. Замовлення № 115  
Друк офсетний. Наклад 130 прим.  
ТОВ “Карат” , м. Запоріжжя, вул. Гастело, 46.