

М.А. ДЕРБАК

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород***ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ**

У роботі наведено аналіз результатів обстеження та лікування 58 хворих на хронічний гепатит С у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу. Показано, що включення до стандартної схеми лікування хронічного гепатиту С адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти підвищує ефективність інтерферонотерапії у хворих з предикторами негативної вірусологічної відповіді та зменшує частоту і важкість побічних ефектів протівірусної терапії. Виявлено позитивний вплив запропонованої терапії на вуглеводний обмін, що проявляється зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну при незмінній цукрознижувачій терапії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, цукровий діабет 2 типу, протівірусна терапія, вірусологічна відповідь

Вступ. За даними сучасних досліджень, епідеміологічну ситуацію з гепатитом С в Україні та інших країнах СНД оцінюють як несприятливу. Через тривалий латентний перебіг, неухильне прогресування з розвитком фіброзу або цирозу печінки, недостатню ефективність існуючих методів лікування хронічний гепатит С (ХГС) становить медико-соціальну проблему.

Не менш актуальною проблемою на сьогодні є невинне зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) та адекватне його лікування. Щорічне збільшення таких хворих у світі становить від 3,6 до 5 млн. осіб. За даними Міжнародної федерації діабету на цю хворобу страждають близько 250 млн. осіб, а до 2030 року на тлі урбанізації та збільшення середньої тривалості життя очікується збільшення кількості хворих до 380 млн., з яких більш як 90% буде припадати на ЦД 2 типу [7, 8].

Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 р. показав, що патологія ендокринної системи посідає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення України, і основне місце серед них належить ЦД 2 типу (31,88 %) [1].

В Україні зареєстрованих хворих на ЦД є понад 1 млн., проте їх реальна кількість у 2-3 рази вища за рахунок прихованих форм [13]. Основною причиною інвалідності й смертності хворих на ЦД є судинні ускладнення захворювання: мікроангіопатії (ретінопатія та нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок) і нейропатія, у патогенезі яких головну роль відіграють обмінні порушення [4]. За даними ряду епідеміологічних досліджень, у 24–88 % хворих на ЦД спостерігається ураження печінки з розвитком діабетичної гепатопатії, яка включає гепатомегалію та різного ступеня жирову інфільтрацію печінки [2, 3, 11, 12, 14, 15, 18, 22]. У фізіологічних умовах інсулін, утворений в підшлунковій залозі, по системі ворітної печінкової вени надходить до печінки, де 50 % його загальної кількості зв'язується гепатоцитами та використовується ними. Печінка поряд зі скелетними

м'язами та жировою тканиною є основним споживачем інсуліну [9] та забезпечує основні процеси глікоконезу [10]. Різноманітність функцій гепатоцитів призводить до того, що при їхній патології відбувається порушення багатьох біохімічних процесів. Вивчення функціонального стану печінки при ЦД та лікування їх порушень становить особливий інтерес, оскільки ураження даного органу суттєво впливає на перебіг та рівень компенсації ЦД [5]. Своєчасне виявлення порушень із боку печінки у хворих на ЦД може сприяти адекватному лікуванню ЦД.

Відомо, що цукровий діабет 2 типу та інсуліно-резистентність є одними із предикторів невдач при проведенні протівірусної терапії (ПТВ) у хворих на ХГС [21]. У роботі M.G. Ghany і співавт. продемонстровано, що зменшення інсулінорезистентності, згідно з індексом НОМА, пропорційно ступеню пригнічення HCV [20]. Так, дослідження, проведені A. Andriulli та співавт. і J. Fellay і співавт., свідчать про високу ймовірність невдач (у 3,8 рази вище) при проведенні ПТВ і наявності метаболічного синдрому, ніж у хворих ХГС без нього [17, 19].

Клінічне ведення пацієнтів з HCV-інфекцією продовж останніх двох десятиліть значно покращилось. Цьому сприяло отримання нових даних про патогенез хвороби і удосконалення діагностики. Розроблені нові алгоритми лікування хворих та профілактики HCV-інфекції. Проте багато різних аспектів лікування коморбідної патології печінки ще не повністю вирішені. Нині немає чітких рекомендацій з корекції інсулінорезистентності та стеатозу печінки у осіб, інфікованих HCV, хоча для лікування стеатозу та стеатогепатиту невірусної етіології запропоновані препарати із групи бігуанідів та глітазонів, що сприяють зниженню інсулінорезистентності, синтезу тригліцеридів, плазмових концентрацій глюкози та інсуліну [6, 16]. Однак ці препарати можуть мати певну гепатотоксичну дію, що робить небажаним їхнє застосування в осіб із ХГС.

Мета дослідження. Вивчити ефективність нового терапевтичного підходу до лікування хроніч-

ного гепатиту С у хворих на цукровий діабет 2 типу, який полягає у включенні до стандартної схеми протівірусної терапії адеметіоніну та урсодезоксихолієвої кислоти.

Матеріали та методи. У дослідження включено 58 хворих на ХГС у комбінації із ЦД 2 типу, що проходили лікування у гастроентерологічному чи ендокринологічному відділеннях Закарпатської ОКЛ ім. А. Новака протягом 2010-2012 рр. Для підтвердження вірусної етіології ХГС усім хворим проводили визначення маркерів вірусних гепатитів В і С у сироватці крові методом ІФА та РНК HCV з наступним вірусним навантаженням методом ПЛР у режимі реального часу. Усі хворі мали 1 генотип HCV і вірусне навантаження 4×10^5 - 6×10^5 МО/мл.

Діагноз ХГС встановлювався на основі проведених обстежень згідно з протоколами надання медичної допомоги гастроентерологічним хворим. Оцінка ураження печінки оцінювалась за такими показниками: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартаттрансамінази (АсАТ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), вміст у крові білірубину, протромбіновий час, альбумін, гамаглобуліни, клінічний аналіз крові.

Також проводили визначення вмісту в крові загального холестерину (ЗХ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), глюкози у сироватці крові натщесерце (ГКН), глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}, %).

Всім хворим проведена фіброгастроудоденоскопія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест – Актітест або метод непрямої еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франція – Фіброскан 502 F01261 датчик М 7 70129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня). Ступінь фіброзу за шкалою METAVIR у всіх хворих була F₂-F₃, та рівень АлАТ перевищував норму у 3-5 разів.

Лікування хронічного гепатиту С проводилось згідно з клінічними практичними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), 2011 року. Використовували таку схему ПВТ: Пег-ІФН α -2а (пегасис) – 180 мг підшкірно один раз на тиждень впродовж 48 тижнів, рибавірин (копегус) із розрахунку 15 мг/кг/добу розділену на два прийоми під час сніданку і вечері (впродовж 48 тижнів).

Оскільки у хворих наявні різного ступеня жирова хвороба печінки та резистентність до інсуліну, які є предикторами негативної вірусологічної відповіді, та з огляду на масу тіла терапія проводилась всім хворим впродовж 48 тижнів незалежно від настання вірусологічної відповіді. Після закінчення лікування спостереження за пацієнтами проводили ще впродовж 24 тижнів. Отже, загальний період спостереження склав 72 тижні.

До лікування не були включені хворі з абсолютними протипоказами, такими як: неконтрольована депресія, психоз або епілепсія, неконтрольоване автоімунне захворювання, вагітні жінки або ті, які не бажають дотриматись адекватної контрацепції, одночасна наявність іншого важкого захворювання, такого, як погано контрольована артеріальна гіпертензія, серцева недостатність, погано контрольований ЦД і хронічна обструктивна хвороба легень, цироз печінки, а також вік більше 65 років. Обов'язковою вимогою для проведення курсу протівірусної терапії був нормальний рівень тиреотропного гормону та відсутність ознак автоімунного ураження щитоподібної залози. Усі пацієнти заперечували використання кортикостероїдів, будь-яких гепатотоксичних засобів, нестероїдних протизапальних та імуносупресивних препаратів. У досліджуваних хворих були відсутні інфікування іншими вірусами гепатитів.

В ході дослідження постійно здійснювали контроль безпечності та токсичності терапії. За потреби, здійснювали корекцію терапії: зменшення дози Пег-ІФН α -2а і рибавірина і навіть їх відміну на певний час.

Оцінка значимості вірогідності різниці відносних величин у незалежних виборках проводилась шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках та за двостороннім точним критерієм Фішера з використанням програми Statistica 8.0 for Windows.

Результати досліджень та їх обговорення. У всіх хворих спостерігалось вісцеральне ожиріння. Так, індекс маси тіла (ІМТ) 25-29 кг/м² тобто надлишкову вагу мав 31 (53,5 %) хворий, ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30-35 кг/м² мали 18 (31,0 %) пацієнтів, ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35-40 кг/м² мали 7 (12,0 %) осіб, та ІМТ > 40 кг/м² тобто, ожиріння 3 ступеня мали 2 (3,5%) хворих. Середній вік пацієнтів становив 58,5 року. Пацієнти знаходились на пероральних цукрознижуючих засобах (ПЦЗ) – 18 осіб (31,0 %), комбінації ПЦЗ з інсулінотерапією – 8 (13,8 %) чоловік та на інсулінотерапії – 32 (55,2 %), чоловік.

При плануванні лікувальних заходів хронічного гепатиту С у хворих на ЦД нами враховано наявність стеатозу печінки та внутрішньопечінкового холестазу, а також можливе накопичення патологічних продуктів обміну речовин в процесі лікування ПВТ, що зумовлює розвиток синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації. Тому до стандартної схеми лікування (SoC) нами було включено терапію «супроводу», яка полягала у введенні за один місяць перед початком ПВТ адеметіоніну (гептрал) по 800 мг в/в 1 раз в день протягом 10 днів з подальшим пероральним прийомом цієї ж дози препарату протягом 30 днів та урсодезоксихолієвої кислоти по 15 мг/кг ваги на ніч протягом всього терміну лікування. Прийом адеметіоніну повторювали на 4-му, 8-му та 12-му місяцях ПВТ.

В залежності від отриманої терапії хворі були розподілені на дві групи: 1 група (n=32) – пацієнти

одержували тільки ПВТ у стандартних дозах і 2 група (n=26) – ПВТ + терапія «супроводу». Термін лікування складав 48 тижнів незалежно від вірусного навантаження чи отриманої вірусологічної відповіді. Основні клінічні синдроми, біохімічні параметри та вірусне навантаження оцінювали перед початком лікування та через 4, 12, 24 і 48 тижнів від початку терапії.

В результаті проведеного лікування швидка вірусологічна відповідь (після 4 тижня лікування РНК ВГС у них не виявлялася) отримана в 9,4 % (3) хворих першої групи, і 15,4 % (4) другої. Зменшення вірусного навантаження на $\geq 2 \log_{10}$ через 4 тижні лікування зареєстровано у 6,25 % (2) осіб, та у 11,5 % (3) пацієнтів відповідно.

Ранню вірусологічну відповідь (після 12 тижня лікування) відзначено в 15,6 % (5) і 30,76 % (8) хворих відповідно та зменшення вірусного навантаження на $\geq 2 \log_{10}$ спостерігалось у 5 (15,6 %) та 15,39 % (4) хворих відповідно. У 22 (68,75 %) хворих 1-ої групи та 14 (53,85 %) 2-ої групи після 12 тижня лікування вірусне навантаження залишалося без змін і тому терапію у них було припинено.

Стійка вірусологічна відповідь, тобто відсутність РНК ВГС через 24 тижні після закінчення

ПВТ, отримана в 31,25 % (10) і 46,15 % (12) хворих відповідно.

Біохімічну відповідь визначали в ті ж самі терміни, що і контроль вірусологічної відповіді. Нормалізація активності АлАТ після 4-тижневого лікування спостерігалась у 18,7 % (6) хворих 1 групи та у 77 % (20) хворих 2 групи, 12-тижневого – у 53,1 % (17) та 96 % (25) хворих відповідно. В кінці 48-го тижня лікування в 100 % пацієнтів обох груп, які довели терапію до кінця, рівень АлАТ був у межах норми.

Під впливом ІФТ у 15,8 % (5) хворих 1 групи та 34,6 % (9) відзначено позитивну динаміку вуглеводного обміну. Так, рівні глікозильованого гемоглобіну знизились на 1,5-2%.

При перевірці відмінностей побічних ефектів ПВТ виявлено різницю з високою вірогідністю ($p < 0.001$). В першій групі побічні ефекти ПВТ мали 100 % хворих, і у 30 % із них (1 – депресія, 2 – анемія) виникла необхідність у зменшенні дози Пег-ІФН α -2а і рибавірина. У другій групі побічні ефекти були зареєстровані в 58,3 % (7 із 12) хворих, але корекції не потребували. Вираженої депресії у хворих другої групи не спостерігалось в жодного пацієнта. Отримані дані відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика ефективності стандартної ПВТ та запропонованої комплексної терапії для лікування ХГС у хворих на ЦД 2 типу

Показник ефективності проведеної терапії	ПВТ 1-а група (n=32)	ПВТ+терапія супроводу 2-а група (n=26)	
Швидка вірусологічна відповідь (повна)	9,4 % (3)	15,4 % (4)	
Швидка вірусологічна відповідь (часткова) –	6,25 % (2)	11,5 % (3)	
Всього хворих, що відповіли на терапію через 4 тижні (повністю або частково)	15,62 % (5 із 32)	26,92 % (7 із 26)	
Рання вірусологічна відповідь (повна)	15,6 % (5)	30,76 % (8)	$p < 0,2$ невірогідно
Рання вірусологічна відповідь (часткова)	15,6 % (5)	15,4 % (4)	
Стійка вірусологічна відповідь	31,25 % (10)	46,15 % (12)	$p > 0,2$ невірогідно
Побічні ефекти ПВТ	100 %	58,3 % (7 із 12)	$p < 0.001$ високовірогідно
Побічні ефекти ПВТ, що потребували корекції	30 % (3 із 10)	0	$p < 0.001$ високовірогідно

Таким чином, включення у схему терапії адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти сприяє підвищенню ефективності лікування, однак ці відмінності на даний період мають статистично незначущий характер. Однак ми вважаємо, що при збільшенні кількості хворих у групах вірогідність відмінностей може вирости. Тому для вірогіднішої оцінки ефективності нового терапевтичного підходу потрібно дослідження більшої кількості пацієнтів та більш контрольований дизайн досліджень.

Висновки. 1. Включення у схему лікування адеметіоніну та урсодезоксихолевої кислоти з високою вірогідністю зменшує частоту і важкість побічних ефектів протівірусної терапії та дає можливість довести лікування до кінця, а тим самим підвищити його ефективність у хворих з предикторами негативної вірусологічної відповіді.

2. Виявлено позитивний вплив запропонованої терапії на вуглеводний обмін у хворих на ЦД, що

проявляється зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну при незмінній ЦЗТ.

Перспективи подальших розробок. Для підвищення ефективності лікування хронічного гепатиту С у хворих на ЦД, які не відпо-

відають на ПВТ, та тих осіб, які мають абсолютні протипокази до її проведення, необхідна розробка альтернативних схем лікування, що є перспективою наших подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аналіз діяльності ендокринологічної служби України у 2010 році та перспективи розвитку медичної допомоги хворим з ендокринною патологією / О. С. Ларін, В. І. Паньків, М. І. Селіваненко [та ін.] // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2011. — № 35 (3). — С. 10—18.
2. Бабак О.Я. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко // Сучасна гастроентерол.—2009.— № 2 (46).— С. 5—17.
3. Бабак О.Я. Заболевания печени у пациентов с сахарным диабетом: современная тактика и стратегия терапии / О.Я. Бабак // Здоровье Украины. — 2008. — № 6/1. — С. 14—15.
4. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
5. Буеверов А.О. Алкогольная болезнь печени / А.О.Буеверов, М.В.Маевская, В.Т. Ивашкин // Рос. мед. журнал. — 2001. — Т.3.—№ 2.— С. 61—65.
6. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / Под ред.М. Фукса; Пер. с нем. под ред. А.О. Буеверова.— М.: Геотар— Медиа, 2010.— 240 с.
7. Дедов И.И. Генетика сахарного диабета у детей и подростков. / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов. — М., 2003. — 72 с.
8. Дедов И.И. Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности / И.И.Дедов, М.В. Шестакова // Consillium medicum. — 2009. — Т.11, №12. — С.5.
9. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога /А.В. Зилов // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 5. — С. 14—18.
10. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2005.— № 4.— С. 21— 24.
11. Кузнецова Е. Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта [Текст] / Е. Л. Кузнецова, Е. Н. Широкова, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 6. — С. 8 — 11.
12. Михальчук Л. М. Неалкогольна жирова хвороба печінки [Текст] / Л. М. Михальчук, А. С. Ефімов // Междунар. ендокринолог. журн. — 2010. — № 2 (26). — С. 71 - 82.
13. Паньків В. І. Організація та клінічна ефективність скринінгу цукрового діабету / В. І. Паньків // Здоров'я України. — 2006. — № 16 (1). — С. 28—29.
14. Петрова Ю. Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом [Текст] / Ю. Н. Петрова // Междунар. ендокринолог. журн. — 2007. — № 6 (12). — С. 42—46.
15. Подымова С. Д. Болезни печени [Текст]: Руководство для врачей / С. Д. Подымова. — М. : Медицина, 2005. — 768 с.
16. Харченко Н.В. Гастроентерология / Н.В. Харченко, О.Я. Бабак. — К.: Друкар, 2007.— 720 с.
17. Andriulli A. Meta-analysis: the out come of antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 patients with chronic hepatitis / A.Andriulli, A.Mangia, A.Iacobellis [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2008. — Vol. 22. — P. 397—404.
18. Brunt E. Historical grading and standing for nonalcoholic steatohepatitis / E. Brunt // Falk. Symposium. Steatohepatitis: Abstract. — 2000. — P. 14—15.
19. Fellay J. ITPA gene variants protectagainst anaemia in patients treated for chronic hepatitis C / J. Fellay, A.J.Thompson, D.Ge [et al.] // Nature.— 2010. — Vol. 464. — P. 405— 408.
20. Ghany M.G. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an up date / M.G. Ghany, D.B. Strader, D.L.Thomas, L.B. Seeff // Hepatology. — 2009. — Vol. 49. — P. 1336— 1374.
21. Manns M.P. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M.P. Manns, J.G. Mchutchison, S.C. Gordon [et al.] // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 958— 965.
22. Roberts E. A. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A “growing” problem? / E. A. Roberts // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46, № 6. — P. 1133—1142.

M.A. DERBAK

Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Chair of Internal Medicine, Uzhhorod

TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2

The article presents an analysis of the results of examination and treatment of 58 patients with chronic hepatitis C in combination with diabetes type 2. It is shown that the inclusion of ademetionin and ursodeoxycholic acid to the standard treatment regimen of chronic hepatitis C increases the effectiveness of interferon therapy in patients with predictors of negative virological response and reduces the frequency and severity of side effects of antiviral therapy. The positive effects of the proposed treatment on carbohydrate metabolism, manifested as a reduction of glycosylated hemoglobin at constant hypoglycemic therapy.

Key words: diabetes mellitus type 2, chronic hepatitis C, antiviral therapy, virologic response

Стаття надійшла до редакції: 12.10.2012 р.