

УДК 616.37-002:616.36-002.14

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В И С

О.Л. Арямкина, В.К. Ахмедова, М.А. Благовская,
И.В. Васильева, М.С. Трифонова

Ульяновский государственный университет

При хроническом гепатите (ХГ) и циррозе печени (ЦП) В, С и В+С с 99%-й вероятностью чаще, чем в популяции региона, диагностируются сахарный диабет ($p < 0,001$) и хронический панкреатит ($p < 0,001$) – в 12,8 и в 12,4 % случаев соответственно. Хронический панкреатит (ХП) сопутствует хроническому вирусному гепатиту в 14,9 % и циррозу печени в 13,6 % случаев. Хронический панкреатит встречается при ХГ В, ХГ С и ХГ В+С в 12,4, 12,2 и 9,3 % случаев, при ЦП В, ЦП С и ЦП В+С – в 10,7, 26,3 и 5,6 % случаев соответственно. Сахарный диабет встречается при ХГ В, ХГ С и ХГ В+С в 11,6, 13,9 и 13,0 % случаев, при ЦП В, ЦП С и ЦП В+С – в 28,6, 15,8 и 11,1 % случаев соответственно. Сахарный диабет выступил прогностически неблагоприятным кофактором хронического вирусного гепатита и цирроза (OR 2,88). Установлено, что повреждение поджелудочной железы, повышение панкреатических ферментов и гипергликемия при хроническом вирусном гепатите обусловлены не только HBV/HCV-инфекцией, но и аутоиммунным компонентом, при котором задействованы специфические маркеры повреждения поджелудочной железы – Ab к островковому аппарату, инсулину, GAD.

Ключевые слова: хронический панкреатит, хронический гепатит и цирроз печени В и С.

Введение. Хронический вирусный гепатит и хронический панкреатит представляют собой наиболее актуальные проблемы клинической медицины. Повсеместно регистрируется ухудшение эпидемических показателей при данных заболеваниях, отмечаются их тяжесть и неблагоприятный прогноз [2, 9, 28]. Вместе с тем у пациентов все чаще встречаются оба заболевания одновременно, что диктует необходимость оптимизировать лечебные мероприятия у лиц с данной сочетанной патологией [19, 20, 24, 34].

Вирусный гепатит представляет собой одну из важнейших медико-социальных проблем [31, 36, 37]. Хронический вирусный гепатит, занимая ведущее место среди гастроэнтерологических заболеваний, характеризуется прогрессирующими темпами роста показателей заболеваемости и распространенности, неблагоприятным течением с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [1, 11, 22, 25]. Хронический вирусный гепатит – наиболее интенсивно изучаемая проблема клиники внутренних болезней [6]. Доказана репликация вирусов гепатита В и С как в печени, так и вне ее, что определяет

широкий спектр внепеченочных проявлений хронической HBV- и HCV-инфекции, определяющих иммунологические и иммунопатологические нарушения в органах и тканях. Внепеченочные системные проявления хронической HBV- и HCV-инфекции многообразны, они способны определять течение и прогноз заболевания [7, 32].

При инфицировании HBV и HCV на различных стадиях прогрессирования хронического гепатита развиваются поражения других органов и систем. Эти поражения могут протекать либо латентно, либо с клиническими проявлениями, и зачастую очень сложно определить: это внепеченочные проявления хронической HBV/HCV-инфекции или самостоятельные заболевания. Частота внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита составляет 10–70 % [2, 32].

При хроническом гепатите, обусловленном HBV-инфекцией, внепеченочные проявления наблюдаются в 10–20 % случаев и представляют собой обширную группу синдромов, патогенетически обусловленных HBV-инфекцией и требующих дифференциальной диагностики с заболеваниями гемато-

логической, иммунологической и онкологической природы. Внепеченочные проявления хронической HBV-инфекции могут быть обусловлены следующими патогенетическими механизмами: иммунокомплексными реакциями, сосудистыми нарушениями, связанными с обменом стероидных гормонов, гормональной перестройкой, а также длительно существующими метаболическими нарушениями, особенно на стадии формирования цирроза печени. Иммунокомплексные реакции развиваются в ответ на массивную HBsAg-емию. При этом в органах и тканях уже на ранних стадиях хронизации откладываются иммунные комплексы, включающие в себя антигены и антитела HBV: HBsAg, HBsAb, HBcorAg, HBcorAb, HBeAg, HBeAb. К данной группе внепеченочных проявлений в т.ч. относятся панкреатопатии [2, 7, 32].

При хроническом гепатите, обусловленном HCV-инфекцией, внепеченочные проявления имеют место в 22,2–50,0 % случаев и представлены в основном артритом, гломерулонефритом, смешанной криоглобулинемией, красным плоским лишаем и кератоконъюнктивитом. Отечественные клиницисты расширяют спектр внепеченочных проявлений данной инфекции, включая аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена, позднюю кожную порфирию, лимфому и идиопатическую тромбоцитопению. Механизмы внепеченочных проявлений при HCV-инфекции до конца не выяснены, однако предполагается образование аутоантител, отложение иммунных комплексов в тканях, секреция и эффекты вирусиндуцированных цитокинов или высвобождение медиаторов воспаления, моно- или поликлональная пролиферация лимфоцитов, активация специфических лимфоцитов. При хроническом гепатите С выявляется широкий спектр аутоантител: в 40–65 % случаев – антинуклеарные антитела (ANA) и антитела к гладкой мускулатуре (SMA), в 48–88 % – маркер аутоиммунного гепатита 2-го типа LKM-1. Но аутоиммунные расстройства встречаются в 23 % случаев, наиболее часто это патология щитовидной железы с выделением антител к ней (5,2–12,5 %) и сахарный диабет, диагности-

руемый в 50 % случаев при циррозе печени HCV-этиологии [2, 7, 32].

Сложности решения данной проблемы связаны с недостаточной доказательной базой, не позволяющей определить, с чем клиницист имеет дело: с сочетанной патологией – истинной полиморбидностью, с синдропами или с системными проявлениями основной патологии [2, 4, 15]. Не существует целостного представления о генезе пораженной гастродуоденальной зоны и панкреатобилиарной системы при хронической HBV- и/или HCV-инфекции [16, 23, 26, 27, 29].

Нередко иммунопатологические и аутоиммунные реакции на антигены HBV и HCV выступают в качестве «пускового» агента. Среди группы ЦИК- и ГЗТ-опосредованных внепеченочных реакций хронической HBV/HCV-инфекции описывается панкреатит и гастрит. Кроме того, описаны гистологически подтвержденные случаи хронических гастритов, панкреатитов, болезни Крона, неспецифического язвенного колита у лиц с инфицированием HBV и HCV, однако данный вопрос нуждается в получении дополнительной информации. При этом вполне возможно, что панкреатит является сопутствующим хроническому гепатиту заболеванием. Показано, что хронический панкреатит [10, 17, 18, 21] и сахарный диабет [5, 8, 13, 33] нередко диагностируются у больных хроническим вирусным гепатитом, особенно гепатитом С [12, 19, 20, 24, 34, 35]. Сопутствующий хроническому вирусному гепатиту панкреатит рассматривался не только как внепеченочное проявление, но и как гепатопанкреатический синдром [14]. Расширены представления о этиопатогенезе и клинических формах хронического панкреатита. Появились работы о новой клинической форме заболевания – аутоиммунном хроническом панкреатите [30].

Цель исследования. Изучение структуры и патогенеза коморбидности – болезней поджелудочной железы, протекающих у больных хроническим моно- и микствирусным гепатитом В и С на всех стадиях его течения.

Материалы и методы. Методом «случай-контроль» обследованы 408 больных

хроническим моно- и микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С. Больные хроническим гепатитом и циррозом печени подразделены нами на этиологические группы – с моноинфекцией HBV или HCV и микст-инфекцией HBV+HCV. Средний возраст больных хроническим гепатитом В, С и В+С составлял $31,50 \pm 2,14$ года, циррозом печени – $51,40 \pm 1,32$ года. Среди больных хроническим вирусным гепатитом мужчин было 71,2 %, среди больных циррозом печени вирусной этиологии – 51,4 %. В настоящее исследование не вошли лица, злоупотребляющие алкоголем. Критериями исключения были все случаи хронического гепатита и цирроза печени иной этиологии.

Диагноз хронического гепатита и цирроза печени устанавливали по стандартным клиническим, лабораторным и инструментальным критериям. Наличие и степень выраженности маркеров гепатологических синдромов цитолиза, мезенхимального воспаления, печеночно-клеточной недостаточности, холестаза, желтухи, спектры маркеров HBV- и HCV-инфекции свидетельствовали об обострении и степени активности хронического гепатита, включая стадию цирроза печени, а эндоскопические и сонографические маркеры портальной гипертензии были патогномичны для цирроза печени. По стандартным биохимическим критериям устанавливали I, II, III степени лабораторной активности хронического гепатита или цирроза печени. При первичном обследовании HBV-, HCV- или HBV+HCV-инфекция выявлена на стадии цирроза в 21,1, 15,8 и 11,1 % случаев соответственно. Стадию цирроза печени определяли по балльной системе номенклатуры Чайлд-Пью. Стадию репликации хронической HBV- и HCV-инфекции подтверждали выделением DNA HBV и RNA HCV методом ПЦР.

Верификацию HBV- и HCV-инфекции осуществляли определением серологических маркеров HBV и HCV, а также использованием ПЦР. Серологическое выявление маркеров HBV и HCV проводили методом ИФА (Multiskan EX, Финляндия) с использованием тест-систем НИИ вакцин и сывороток (Москва), Научного производственного объединения МЗ РФ (Нижегород). Оце-

нивали наличие DNA-полимеразы HBV или RNA-полимеразы HCV тест-системой «АмплиСенс HCV-240/ВКО-440». Для верификации HBV-инфекции в сыворотке крови определяли HBs Ag, HBs Ab, HBe Ag, HBe Ab, HBcor Ab summ. и идентифицировали спектр антител IgM, IgG. Верификацию HCV-инфекции проводили, выявляя HCV Ab summ., HCV Ab core, IgM, IgG, неструктурные белки нуклеокапсида HCV NS₃, NS₄, NS₅. О репликации HBV судили по наличию HBeAg, HBcor Ab IgM, косвенно – по выявлению DNA HBV в реакции ПЦР. Выявляли (качественно и количественно) RNA HCV, у части больных проводили генотипирование HCV.

Проанализированы также частота сопутствующей хроническому вирусному гепатиту патологии. Диагностика хронического панкреатита и сахарного диабета как коморбидных хроническому вирусному гепатиту заболеваний основывалась на общепринятых стандартных клинико-лабораторных и инструментальных параметрах. Оценивали лабораторные признаки: повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови и гипергликемию; ультразвукографически определяли изменение структуры и размеров поджелудочной железы. Для изучения генеза поражений поджелудочной железы методом ИФА определяли спектр антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), инсулину, островковому аппарату поджелудочной железы, С-пептиду.

Внепеченочную репликацию HCV изучали иммуногистохимическим методом. Наличие NS₃ HCV исследовали в тканях печени и внутренних органов у больных, умерших от осложнений хронического гепатита С и В+С. Использовали реагенты фирмы Novocastra (Великобритания) (лаборатория патоморфологии (руководитель – д.м.н., профессор Р.А. Насыров) НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург).

Все полученные данные обработаны при помощи пакета Statistika версии 6,0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики, корреляционного, частотного, регрессионного видов анализа, расчета показателя отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение. В ходе исследования установлено, что хронический вирусный гепатит на всех стадиях его естественного течения протекает в трети случаев (32,7 %) с внепеченочными системными проявлениями хронической HBV- и HCV-инфекции и в подавляющем большинстве случаев (86,2 %) – в полиморбидности.

Внепеченочные системные проявления хронической HBV- и HCV-инфекции нами классифицированы как проявления и синдромы гематологического, ревматологического и нефрологического профилей. Внепеченочные проявления в 1,5–2 раза чаще обнаруживали при хронических моновирусных по сравнению с хроническими микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С. Гематологические системные проявления встречаются при моно- и микствирусных гепатитах в 23 и 28,8 % случаев соответственно и представлены иммунной цитопенией – анемией и тромбоцитопенией, крайне редко – лимфолифеперацией. Нефрологические проявления (хронический гломерулонефрит) обнаруживаются у 10,9 % больных. Ревматологические внепеченочные проявления встречаются у 18,4 % больных, представлены преимущественно суставным синдромом и васкулитами (чаще всего дермальным ангиитом, смешанной криоглобулинемией).

Структура полиморбидной патологии при хроническом вирусном гепатите следующая: хронический гастрит/гастродуоденит – 46,4 %, артериальная гипертензия – 32,4 %, болезни билиарной системы (хронический холецистит и желчно-каменная болезнь) – 30,5 %, сахарный диабет типа II – 12,8 % и хронический панкреатит – 12,4 %. Сопутствующие заболевания встречаются в 1,8 и 2,4 раза чаще при хроническом гепатите С и циррозе печени С соответственно.

Сравнивая распространенность заболеваний панкреато-билиарной системы среди населения региона (среднепоколенные показатели болезненности за 1994–2004 гг.), установили, что у больных хроническим вирусным гепатитом В, С и В+С с 99%-й вероятностью чаще диагностируются хронический холецистит и желчно-каменная болезнь ($\chi^2=137,47$; $p<0,001$), хронический панкреа-

тит ($\chi^2=104,42$; $p<0,001$), а также сахарный диабет ($\chi^2=199,1$; $p<0,001$).

Хронический панкреатит диагностировали при наличии абдоминального болевого синдрома, сочетающегося с повышением активности панкреатических ферментов. Следует отметить, что выраженных проявлений панкреатита у больных хроническим гепатитом не зарегистрировано.

Выявлено повышение панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче у больных всех 6 обследованных групп. Амилаза и липаза в сыворотке крови превышали нормальные параметры в 10,3–38,9 % случаев у больных хроническим гепатитом и в 11,1–57,7 % случаев при циррозе печени. Липаза в основном повышалась в условиях хронической HCV-инфекции: в 27,3 % случаев у больных хроническим гепатитом С и в 25,6 % случаев у пациентов хроническим гепатитом В+С. Средние показатели фермента достигли $200,7\pm 79,2$ ед. ($p_N<0,001$) при циррозе печени С, $108,9\pm 24,6$ ед. ($p_N<0,001$) при хроническом гепатите С и $103,8\pm 15,9$ ед. ($p_N<0,001$) при хроническом гепатите В+С. Амилаза повышалась чаще всего при циррозе печени В и В+С, однако средние титры фермента были наиболее высокими у больных хроническим гепатитом С – $172,4\pm 31,8$ ед. ($p_N<0,001$).

Иная динамика выявлена в активности панкреатических ферментов в моче. Диастаза в моче повышалась чаще всего в условиях моно- и микст-инфекции HBV – при хроническом гепатите В в 32,7 % случаев, но средние ее уровни были наиболее высокими при циррозе печени В и В+С, достигая $117,3\pm 79,1$ ($p_N<0,05$) и 192 ± 64 ед. ($p_N<0,05$) соответственно.

По УЗИ определяли изменения структуры поджелудочной железы. В группах больных циррозом печени регистрировались наиболее выраженные морфологические признаки повреждения pancreas, особенно у каждого третьего больного (26,3 %) циррозом печени С. У 11,3 % пациентов визуализировались увеличение поджелудочной железы, изменения ее эхогенности, фиброзные изменения, у части больных – кисты поджелудочной железы. Кисты поджелудочной железы определе-

ны у больных с хронической HBV-инфекцией: при циррозе печени В – 7,14 %, при хроническом гепатите В – 1,65 %, при хроническом гепатите В+С – 1,03 %.

Сахарный диабет типа II диагностировали по лабораторным признакам. Он был легкого течения, компенсированным и не требовал назначения заместительной терапии инсулином.

Хронический панкреатит был выявлен у 12,4 % обследованных больных, причем при хроническом моно- и микствирусном гепатите В и С – в 14,9 %, при циррозе печени – в 13,6 % случаев, но наиболее часто – при циррозе печени С – у каждого третьего больного (26,3 %).

Гипергликемия диагностирована у 26,2 % больных, включенных в обследование, са-

харный диабет – лишь у 12,8 % пациентов. Уровень глюкозы в крови превышал 7,0 ммоль/л. Наибольшие показатели глюкозы зарегистрированы при хроническом гепатите В и циррозе печени С – в среднем $7,97 \pm 0,49$ и $7,33 \pm 1,17$ ммоль/л соответственно.

Сахарный диабет типа II диагностировали в 11,4 % случаев среди больных хроническим гепатитом В, С и В+С и более чем втрое (в 3,4 раза) чаще (в 38,8 % случаев) – среди больных циррозом печени, наиболее часто – циррозом печени В.

Частота встречаемости хронического панкреатита и сахарного диабета в различных этиологических группах хронического гепатита и цирроза печени представлена на рис. 1.

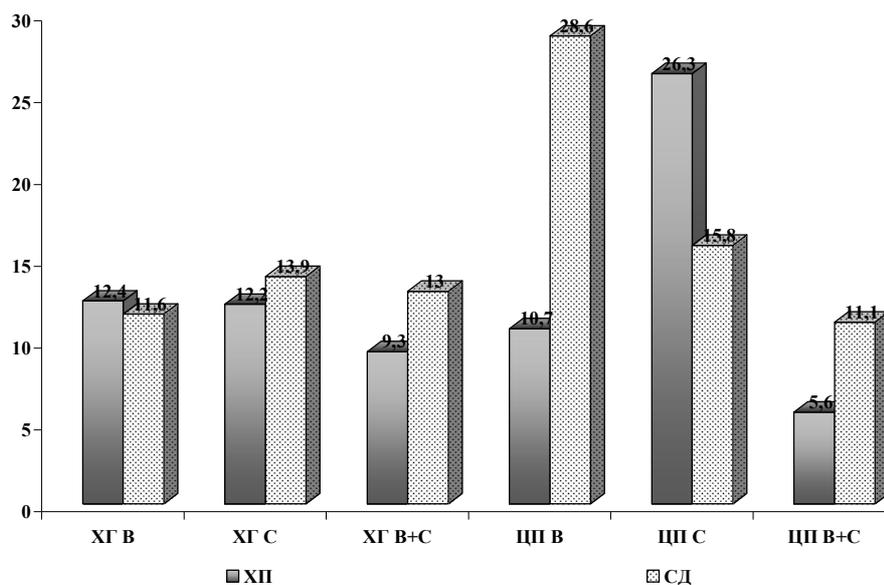


Рис. 1. Частота встречаемости хронического панкреатита и сахарного диабета при хроническом вирусном гепатите, %

Наличие системных проявлений (ОШ=5,81) и полиморбидности (ОШ=4,36) расценено как неблагоприятный прогностический фактор течения хронического вирусного гепатита и цирроза печени В, С и В+С.

Панкреатит чаще диагностирован при хроническом вирусном гепатите у мужчин и лиц более старшего возраста. Сахарный диабет также чаще сопутствовал хроническому гепатиту у лиц более старших возрастных групп. Чем выше регистрировались титры неструктурных белков NS₃, NS₄, NS₅ и выше

HBs Ab, тем ниже уровни панкреатических ферментов (ПФ) – амилазы и диастазы. Повышение ПФ определялось аутоиммунным компонентом со специфическими маркерами повреждения поджелудочной железы: АТ к островковому аппарату, АТ к инсулину, АТ к GAT.

Сопутствующие хроническому вирусному гепатиту хронический панкреатит и сахарный диабет типа II диагностированы на фоне обострения процесса в печени, протекающего с яркой желтухой, холестаазом, вне-

печеночными проявлениями хронической HBV- и HCV-инфекции: васкулитом, нефритом, реактивным артритом.

Изучая взаимосвязи между параметрами при изучаемой коморбидности, выявили прямую корреляционную взаимосвязь преимущественно средней силы между активностью панкреатических ферментов и напряженностью титров маркеров HBV- и HCV-инфекции: HBsAg Ab IgG ($r=+0,43$; $p<0,001$), HBe Ag ($r=+0,23$; $p<0,01$), RNA HCV ($r=+0,38$; $p<0,001$); титрами аутоиммунных параметров – аутоиммунными маркерами ANA ($r=+0,43$; $p<0,001$), АТ к кардиолипину ($r=+0,70$; $p<0,001$), АТ к DNK ($r=+0,67$; $p<0,001$), LE-клетками ($r=+0,67$; $p<0,001$), ANA ($r=+0,67$; $p<0,001$).

Уровень гипергликемии при сахарном диабете, сопутствующем хроническому гепатиту В и циррозу печени В, прямо зависел от HBe Ab ($r=+0,41$; $p<0,001$), HBs Ag ($r=+0,70$; $p<0,001$), HBsAg Ab кл. Ig G ($r=+0,54$; $p<0,01$), DNA HBV ($r=+0,48$; $p<0,001$); при циррозе печени С – от HCV Ab core ($r=+0,50$; $p<0,01$), NS₃ ($r=+0,51$; $p<0,05$), NS₅ ($r=+0,51$; $p<0,05$), RNA HCV ($r=+0,48$; $p<0,001$).

Получены данные о коррелятивной взаимосвязи не только с маркерами вирусных гепатитов (HBsAg Ab, HBe Ag, детекцией RNA HCV) и маркерами аутоиммунитета (АТ к КЛ, ANA, АТ к DNK, LE-клетками), но и с параметрами воспалительных реакций (СРБ, СОЭ, РФ, уровнем средних молекул), факторами неспецифической защиты (активностью фагоцитоза, уровнями комплемента). У больных хроническими моно- и микствирусным гепатитом и циррозом печени В и С, протекающими с изучаемой полиморбидностью, были повышены титры антител к островковому аппарату поджелудочной железы, инсулину, GAD.

При хроническом гепатите В и циррозе печени В уровень гипергликемии с высокой степени коррелятивных взаимосвязей определялся HBsAg Ab кл. IgM. При хроническом гепатите С и циррозе печени С показатель гипергликемии регистрировался вне репликации HCV-инфекции: сахар крови был тем выше, чем ниже содержание HCV Ab

кл. IgM, HCV Ab core, NS₃, NS₄, NS₅, а при микствирусной этиологии (у больных хроническим гепатитом В+С и циррозом печени В+С) – NS₄.

Иммунологические нарушения выявлены лишь в условиях HCV-инфекции: гипергликемия коррелировала с титрами АТ к островковому аппарату, инсулину, GAD, что свидетельствует об иммунологических повреждениях.

Заключение. Патология поджелудочной железы (хронический панкреатит и сахарный диабет) чаще регистрируется при хронической HCV-инфекции – при хроническом гепатите и/или циррозе печени С – как в группах моно-, так и микст-инфекции. В генезе развития хронического панкреатита играли роль как структуры вирусов гепатита В и С, так и специфические и неспецифические аутоиммунные механизмы. Повреждение тканей поджелудочной железы наиболее вероятно обусловлено иммунологическими механизмами, что демонстрируется спектром антител к различным структурам органа. Однако даже при отсутствии убедительной доказательной базы (не получено доказательств присутствия HBV и/или HCV методами электронной микроскопии или иммуногистохимии в самой поджелудочной железе) нельзя исключить и внепеченочной репликации вирусов в тканях органа. И, наконец, при хроническом вирусном гепатите на всех стадиях его естественного течения, особенно при хроническом гепатите С, значительно чаще, чем в популяции, диагностируется желчно-каменная болезнь, что создает условия для формирования хронического обструктивного панкреатита.

Нарушения инкреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим вирусным гепатитом определялись широким спектром маркеров HBV- и HCV-инфекции и аутоиммунными параметрами. Получена корреляция с маркерами HBV: HBeAb, HBsAg, HBsAg Ab кл. IgG; маркерами HCV: HCVAb, NS₃, NS₅; с репликативной стадией инфекции DNA HBV и RNA HCV, а также, при хронической HCV-инфекции, с аутоиммунными маркерами: АТ к островковому аппарату, АТ к инсулину, АТ к GAD, что сви-

детельствует об иммунологических повреждениях с формированием в последующем инсулинозависимого сахарного диабета.

Сахарный диабет ухудшает течение хронического гепатита С и В, способствуя его прогрессированию, особенно на стадии цирроза печени В и С, усугубляя их течение и исходы (OR 2,88).

Нарушения структуры и функции поджелудочной железы, приводящие к хроническому воспалительному процессу в ней, определяются маркерами вирусных гепатитов, в основном HCV, а также специфическими и неспецифическими аутоиммунными механизмами. В результате хронического воспалительного процесса в поджелудочной железе формируется транзиторная портальная гипертензия, определяющая клинику диспептических расстройств. Нередко у больных хроническим вирусным гепатитом регистрировалось сочетание хронического панкреатита и внепеченочных проявлений хронической вирусной, в основном HCV, инфекции: суставного синдрома, васкулита, нефрита. Возможны одни и те же механизмы повреждения печени, поджелудочной железы, почек и сосудов.

Гипергликемия и собственно сахарный диабет на фоне хронической HCV-инфекции являются, по-видимому, следствием аутоиммунного повреждения островкового аппарата поджелудочной железы аутоантителами. Сахарный диабет у больных хроническим вирусным гепатитом, особенно хроническим гепатитом С, формируется в рамках метаболических расстройств и внепеченочных проявлений, что сочетается с синдромами артериальной гипертензии, развитием нефрита.

Все данные получены нами до начала противовирусной терапии гепатита В и/или С. Учитывая побочные эффекты противовирусных препаратов, следует иметь в виду возможность развития и лекарственного или индуцированного интерфероном аутоиммунного процесса, в т.ч. и в поджелудочной железе, с формированием как панкреатита, так и сахарного диабета.

Нам не удалось получить доказательств внепеченочной репликации HCV в тканях поджелудочной железы, однако методом им-

муногистохимии маркер HCV-инфекции NS₃ диагностирован не только в тканях печени и почек – нечеткая иммуногистохимическая реакция получена в тканях селезенки, суставов и аорты.

Наличие системных проявлений (ОШ=5,81) и полиморбидности (ОШ=4,36) расценено в качестве неблагоприятных прогностических факторов течения хронического вирусного гепатита и цирроза печени В, С и В+С.

Таким образом, поражения поджелудочной железы при хроническом гепатите В и С многоплановы и неоднозначны. Полученные данные создают предпосылки для изучения всех патогенетических аспектов взаимоотношений хронического вирусного гепатита и заболеваний поджелудочной железы.

Выводы:

1. Хронический вирусный гепатит на всех стадиях течения в трети случаев (32,7 %) характеризуется системными проявлениями хронической HCV- и HBV-инфекции, а у подавляющего большинства больных (86,2 %) он протекает в полиморбидности с терапевтической патологией.

2. При хроническом вирусном гепатите, особенно гепатите С, с 99%-й вероятностью чаще диагностируются хронический холецистит, желчно-каменная болезнь, хронический панкреатит, сахарный диабет.

3. Хронический панкреатит при хроническом вирусном гепатите встречается в каждом десятом случае (12,4 %) и может быть обструктивным или аутоиммунным.

4. Сахарный диабет при хроническом вирусном гепатите диагностируется у каждого десятого больного (11,4 %) и наиболее вероятно обусловлен аутоиммунными поражениями эндокринной ткани поджелудочной железы.

1. *Алексеева А. С.* Клинико-морфологические проявления хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии во взаимосвязи с соматическими нарушениями и качеством жизни пациентов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2009. 42 с.

2. *Арямкина О. Л.* Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита В и С // Вы-

ездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии» : тез. Новосибирск ; М., 2004. С. 171–172.

3. *Арямкина О. Л.* Прогнозирование течения и исходов хронических гепатитов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ульяновск, 2006. 39 с.

4. *Арямкина О. Л.* Синтропии при хроническом вирусном гепатите // Выездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии» : тез. Новосибирск ; М., 2004. С. 169–170.

5. *Бацков С. С., Гордиенко А. В.* Клинико-морфологические варианты поражения поджелудочной железы при вирусных гепатитах // Проблема инфекции в клинической медицине : материалы науч. конф. и VIII съезда Итало-Российского о-ва по инфекционным болезням. СПб., 2002. С. 39–40.

6. *Буеверов А. О.* Апоптоз гепатоцитов и лейкоцитов периферической крови при хронических гепатитах В и С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 46 с.

7. Внепеченочные проявления хронической вирусной инфекции В и С / О. Л. Арямкина [и др.] // Российский медицинский журн. 2006. № 1. С. 6–8.

8. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у больных хроническим гепатитом и циррозом печени различной этиологии / С. С. Катаев [и др.] // Клиническая медицина. 1993. Т. 71, № 6. С. 37–42.

9. *Гусев Д. А.* Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 50 с.

10. *Думбрава В. Т. А., Бузовера Н. М.* Синдром цитолиза и холестаза при сахарном диабете // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. Т. X, № 5 (прил. 11). С. 79.

11. *Емелькина Л. А.* Комплексная эхография в оценке активности и прогнозировании течения хронических гепатитов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2008. 24 с.

12. *Ермолаева М. Н., Чуб Е. И.* Наблюдение хронического гепатита «С» у мальчика 8 лет с осложненным течением сахарного диабета // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. Т. IX, № 1. С. 10.

13. *Жуков Н. А., Трухан Д. И.* Вирус гепатита как один из этиологических факторов панкреатита // Новые направления в гепатологии : тез. докл. Фальк-симпозиума № 92. СПб., 1996. С. 142.

14. Клинические варианты сочетанных диффузных заболеваний печени и поджелудочной железы (гепатопанкреатический синдром) / Н. Б. Губергриц [и др.] // Новые направления в гепатологии : тез. докл. Фальк-симпозиума № 92. СПб., 1996. С. 103.

15. *Крылов А. А.* К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. 2000. № 1. С. 56–58.

16. *Кулюшина Е. А.* Лучевая диагностика диффузных заболеваний печени : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 47 с.

17. Маркеры HBV и HCV и антигены HLA-системы при инсулинозависимом сахарном диабете I типа / Ю. Б. Григорьев [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. Т. VII, № 5 (прил. 4). С. 142.

18. *Михайлошина Е. В.* Особенности течения хронического панкреатита у больных хроническим вирусным гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2005. 26 с.

19. Направленный транспорт лекарственных веществ в комплексном лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / В. И. Мидленко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журн. 2010. Т. 6, № 1. С. 81–84.

20. Направленный транспорт лекарственных препаратов в лечении больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / А. Л. Чарышкин [и др.] // Сибирский медицинский журн. 2010. № 3. С. 20–23.

21. Нарушения углеводного обмена при циррозах различной этиологии / М. В. Маевская [и др.] // Тез. докл. II Рос. науч.-практич. конф. «Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики». М., 1997. С. 132.

22. *Никитин В. Ю.* Иммуногенез и иммунологические критерии прогрессирования хронического вирусного гепатита С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007. 42 с.

23. *Никушкина И. Н.* Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 45 с.

24. Оптимизация лечения больных билиарным панкреатитом в сочетании HCV-инфекцией / А. Л. Чарышкин [и др.] // Гастроэнтерология. 2010. Т. 11. С. 27–36. URL: www.medline.ru.

25. *Попова Л. Л.* Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 45 с.

26. *Слободина О. Н.* Патоморфологические особенности желчнокаменной болезни у лиц с хроническим гепатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2008. 22 с.

27. Сочетание поражения печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И. Н. Никушина [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1995. № 5. С. 47–51.

28. *Строкова О. А.* Состояние кишечного пищеварения у больных с хроническим панкреатитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2009. 18 с.

29. *Супоник Г. В., Кочетков С. Г.* Особенности гастродуоденальной патологии у больных

хроническими диффузными заболеваниями печени // Вестник СамГУ – Естественная серия. 2007. № 2(52). С. 277–284.

30. Трухан Д. И. Аутоиммунный вариант течения хронического панкреатита // Рос. гастроэнтерологический журн. 1999. № 2. С. 10. URL: <http://medi.ru/doc/6790209.htm>.

31. Федеральная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями на 2007–2011 годы». URL: <http://www.cnikvi.ru/content.php?id=2.99>.

32. Хронический вирусный гепатит / под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. М. : Медицина, 2004. 384 с.

33. Циряльева С. Б., Каушуба Э. А. Внепеченочные проявления HBV-инфекции в стадии цирроза печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2003. № 5. С. 37–39.

34. Чарышкин А. Л. Оптимизация хирургического лечения больных билиарным отечным

панкреатитом в сочетании с гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2010. 23 с.

35. Частота выявления хронического панкреатита у больных с хроническим вирусным гепатитом С / О. В. Кокуева [и др.] // Тез. докл. III Рос. науч.-практич. конф. «Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики». М., 1999. С. 103.

36. Челнова И. П. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2008. 24 с.

37. Якупова Ф. М. Клинико-эпидемиологические, иммунологические особенности HBV-инфекции и влияние на них лечебно-профилактических мероприятий при формировании семейных очагов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 20 с.

CHRONIC PANCREATITIS AND DIABETES MELLITUS IN CHRONIC HEPATITIS B AND C

O.L. Aryamkina, V.K. Achmedova, M.A. Blagovskaja, I.V. Vasilieva, M.S. Trifonova

Ulyanovsk State University

When compared to the general population of the region, patients with chronic hepatitis (CH) and cirrhosis of the liver (CL) B, C and B+C were 99 % more likely to be diagnosed with diabetes ($p<0,001$) and chronic pancreatitis ($p<0,001$) – in 12,8 and 12,4 % of the cases respectively. Chronic pancreatitis (CP) accompanied chronic viral hepatitis in 14,9 % and cirrhosis of the liver in 13,6 % of the cases. Chronic pancreatitis occurred in combination with CH B, CH C and CH B+C in 12,4, 12,2 and 9,3 % of the cases, in combination with CL B, CL C and CL B+C in 10,7, 26,3 and 5,6 % of the cases respectively. Diabetes occurred in patients with CH B, CH C and CH B+C in 11,6, 13,9 and 13,0 % of the cases, with CL B, CL C and CL B+C in 28,6, 15,8 and 11,1 % of the cases respectively. Diabetes was a prognostically unfavorable co-factor of chronic viral hepatitis and cirrhosis (OR 2,88). It has been found that damage to the pancreas, raised levels of pancreatic ferments and hyperglycemia in cases of chronic viral hepatitis are caused not only by HBV/HCV-infection but also by the autoimmune component, which activates specific markers of pancreatic damage – Ab for pancreatic islet apparatus, insulin, GAD.

Keywords: chronic pancreatitis hepatitis and cirrhosis of the liver B and C.