



УДК 616.379 – 008.64: 616.36 – 002.2:616.16:577.245

ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ТА МІКРОСУДИННІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ З ОДНОЧАСНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Дербак М.А.

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра
пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород*

Вступ

Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу гепатиту С (ВГС) поза печінкою. Це дозволило розглядати HCV-інфекцію як системну інфекційну патологію [9]. Дослідження останніх десятиліть доводять, що HCV-інфекція є не лише причиною захворювання печінки, але й являє собою генералізовану інфекцію, наслідки якої – ураження багатьох органів і систем [6, 10, 11].

Важливою особливістю HCV-інфекції є надзвичайна здатність вірусу до тривалої персистенції в організмі хазяїна та безпосередня, пошкоджувальна дія на клітинному рівні з утворенням циркулюючих імунних комплексів, активацією біологічно-активних речовин – цитокінів та ін. Антигени вірусу гепатиту С, а інколи і РНК HCV, можуть знаходитись в судинних структурах клубочків нирок, в інтерстиціальній тканині та безпосередньо в ендотелії судин нирок. Персистування ВГС веде до порушень в імунній системі [12].

Синтез медіаторів запалення – цитокінів – досить короткостроковий процес. У зв'язку з цим складно говорити про безпосереднє діагностичне значення концентрації окремих цитокінів, але не можна заперечувати діагностичного та диференційно-діагностичного значення визначення співвідношення концентрацій цитокінів – цитокінового профілю [4, 5].

Не менш актуальною проблемою на сьогодні є невпинне 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 [2, 3].

В Україні зареєстрованих хворих на ЦД є понад 1 млн., проте їх реальна кількість у 2-3 рази вища внаслідок прихованих форм [7]. Основною причиною інвалідності та смертності хворих на ЦД є судинні ускладнення захворювання: мікроангіопатії (ретинопатія та нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок) та нейропатія [1]. Тому пошуки вивчення предикторів судинних діабетичних ускладнень та їх профілактика є надзвичайно актуальними.

На сьогоднішній день, недостатньо вивченими залишаються питання ролі HCV-інфекції у формуванні мікросудинних ускладнень ЦД.

Мета дослідження

Вивчити взаємозв'язок між показниками цитокінового профілю та мікросудинними ускладненнями у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний із ХГС.

Матеріали і методи

Під спостереженням перебували 400 хворих на ЦД 2 типу з та без ХГС, віком від 41 до 70 років (у середньому – $54,1 \pm 1,1$ року): 247 (61,7%) жінок і 153 (38,3%) чоловіків. Сформовано 2 групи хворих, серед яких основну групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу з ХГС та групу порівняння – 275 хворих на ЦД 2 типу без ХГС.

При встановленні діагнозу ХГС користувалися класифікацією хронічних гепатитів,

запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.) та Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду. Визначення маркерів гепатитів В і С проводили методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням відповідних тест систем. Визначення РНК ВГС, генотипу та кількості вірусу проводили методом ПЛР. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався згідно з критеріями, запропонованими ВООЗ (2007) та Міжнародною Федерацією Діабету (2005 р.) на I Всесвітньому конгресі з метаболічного синдрому. Цитокинову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій про- та протизапальних цитокинів (інтерлейкіни (ІЛ) 1 β , 2, 4, 6, 10) за допомогою набору реагентів ProCon (ООО «Протеиновый контур», Росія).

Результати досліджень

У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено суттєве підвищення рівня прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП-а та менш значне – протизапальних: ІЛ-4, ІЛ-10, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Зареєстровано істотно підвищений рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП-а у всіх групах хворих на ЦД 2 типу з переважанням таких, у групі з високим вірусним навантаженням. Так, у хворих з низьким вірусним навантаженням рівні ІЛ-1 β на 17,7% ($p < 0,05$), ІЛ-6 на 22,1%, ФНП-а на 23,5% були вищими ніж у групі порівняння, а з високим – на 32,2% ($p < 0,05$), 45,1% ($p < 0,05$) та 47% ($p < 0,05$) відповідно, що дозволило припустити залежність їх концентрацій від ступеня вірусної агресії. Прямо пропорційно з рівнем ФНП-а вірогідно підвищується рівень неоптерину – головного цитокіну, що володіє цитотоксичною дією на ендотелій, посилює запалення [8, 13], внаслідок чого виникають умови для прогресування мікросудинних ускладнень.

Аналіз частоти мікросудинних ускладнень показав, що у хворих на ЦД 2 типу з НСВ-інфекцією частіше, ніж у хворих без вірусу спостерігаються діабетична нефропатія та синдром «діабетична стопа», з їх переважанням у хворих з високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокинів. Діабетичну нефропатію (ДН) мали 77,5

% хворих із високим вірусним навантаженням, та 34,2 % ($p < 0,001$) з низьким. Розподіл за стадіями ДН у основній групі хворих був таким: 1 стадія виявлена у 10,4 % хворих, 2 стадія – у 16,0 % та 3 стадія – у 24,0 % хворих. Не мали ДН 49,6 % хворих 1-ої групи. У хворих групи порівняння 1 стадія ДН реєструвалася в 14,9 %, 2 стадія – в 10,9 % та 3 стадія – в 3,6 %. Не мали ДН 70,5 % хворих цієї групи. Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу з НСВ-інфекцією частіше реєструються 2 та 3 стадії ДН, що характеризує більш глибокі судинні порушення. На наш погляд, це пояснюється тим, що антигени ВГС можуть знаходитись у судинних структурах клубочків нирок, в інтерстиціальній тканині та безпосередньо в ендотелії судин нирок [4, 7]. Отже, стан високого вірусного навантаження, посилює ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків внаслідок гіперглікемії, чим прискорює прогресування ДН.

«Діабетична стопа» формувалася значно частіше серед хворих основної групи – у 16,8 %, аніж у хворих групи порівняння, де цей синдром мав місце лише у 4,7 % хворих. Вірогідно частіше ($p < 0,01$) спостерігалось це ускладнення у хворих з високим вірусним навантаженням, аніж із низьким – 30,6 % проти 7,9 % випадків. Це зумовлено прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку та стимулюванням запального процесу.

Активізація прозапальних цитокинів, що володіють цитотоксичною дією на ендотелій, посилює запалення, зумовлюючи осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого виникають умови для прогресування синдрому «діабетична стопа». При цьому, показники протизапальних цитокинів, ІЛ-4 та ІЛ-10, залишаються на низькому рівні, що дає можливість прозапальним цитокінам стимулювати судинне запалення.

Висновки

1. Висока вірусна активність посилює існуючий дисбаланс цитокинової ланки імунної системи у хворих на ЦД 2 типу поєднаний із ХГС.

2. Встановлена більша частота мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу у хворих з ХГС, аніж без нього, з їх переважанням у хворих із високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокинів.



Резюме. У роботі наведені результати спостережень 400 хворих на цукровий діабет 2 типу з та без хронічного гепатиту С (ХГС), віком від 31 до 70 років (у середньому – $54,1 \pm 1,1$ року): 247 жінок і 153 чоловіків. У результаті проведених імунологічних досліджень було встановлено, що порушення цитокинового профілю, були виразнішими у хворих із ХГС, поєднаним із ЦД 2 типу та характеризувалися підвищенням рівня прозапальних цитокинів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ТНФ- α , неоптерину та менш суттєвим протизапальних ІЛ-4, що вказує на переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Аналіз частоти мікросудинних ускладнень показав, що у хворих на ЦД 2 типу з ХГС частіше, ніж у хворих без вірусу спостерігаються діабетична нефропатія та синдром “діабетична стопа”, з їх переважанням у хворих із високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокинів. Діабетичну нефропатію мали 77,5 % хворих із високим вірусним навантаженням, та 34,2 % з низьким, синдром “діабетичної стопи” – 31,0 % проти 7,0 % відповідно.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, мікросудинні ускладнення, хронічний гепатит С, вірусне навантаження, цитокіни.

Cytokine profile and microvascular complications of patients during the simultaneous course of chronic hepatitis C and type 2 diabetes

Derbak M. A.

Summary. The article gives the results of observations of 400 patients with type 2 diabetes with and without chronic hepatitis C (CHC), aged 31 to 70 years old (in average - $54,1 \pm 1,1$ years old), 247 women and 153 men. As a result of immunological studies it was found that cytokine profile violations were more expressive in patients with CHC combined with type 2 diabetes and were characterized by increased levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, TNF- α , neopterin and less significant anti-inflammatory IL-4, that indicates to the dominance of pro-inflammatory properties of blood upon anti-inflammatory.

Analysis of the frequency of microvascular complications showed that patients with type 2 diabetes and CHC have more often, than patients without the virus, diabetic nephropathy and syndrome of “diabetic foot”, with their predominance in patients with high viral load and more expressive cytokine imbalance. 77.5% of patients with high viral load had diabetic nephropathy and 34.2% with low viral load, 31.0% - the syndrome of “diabetic foot” vs. 7.0% respectively.

Key words: type 2 diabetes, microvascular complications, chronic hepatitis C, viral load, cytokines.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Диабетология / М. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2000. – 672 с.
2. Дедов И.И. Генетика сахарного диабета у детей и подростков / И.И. Дедов, Т.Л. Кураева, О.В. Ремизов. – М., 2003. – 72 с.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет – глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // Consillium medicum. – 2009. – Т.11, №12. – С. 5.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие. – 4-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2010. – 552 с.
5. Казмірчук В.Є. Роль цитокинів у виявленні функціональних порушень імунітету / В.Є. Казмірчук, Д.С. Мальцев // Ліки України. – 2004. – № 2. – С. 15 – 18.
6. Крель П.Е. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг // Тер. архив. – 2009. – № 11. – С. 63 – 68.
7. Паньків, В. І. Організація та клінічна ефективність скринінгу цукрового діабету / В. І. Паньків // Здоров'я України. – 2006. – № 16 (1). – С. 28 – 29.
8. Свиридов Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – 45. – С. 355 – 390.
9. Ali A. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations / A. Ali, N. Zein // Cleve Clin. J. Med. – 2006. – Vol. 72. – P. 1005 – 1016.



10. Craxi A. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease / A. Craxi, G. Laffi // Mol. Aspects Med. – 2008. – Vol. 29 (1 – 2). – P. 85 – 95.
11. Lonardo A. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease / A. Lonardo, L.E. Adinolfi, P. Loria [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126. – P. 586 – 597.
12. Nagao Y. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area / Y. Nagao, T. Kawaguchi, K. Tanaka [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2005. – Vol.16, № 2. – P. 291-296.
13. Neopterin as a marker for immune system activation / C. Murr [et al.] // Curr. Drug Metab. – 2002. – Apr; 3(2). – P. 175 – 187.