

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ ПРОЦЕСІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

М. А. Дербак

Ужгородський національний університет, Україна

Ключові слова:

підшлункова залоза, цукровий діабет, HCV,
інсулін, GADA і ICA

На сьогодні все більше уваги приділяється вивченню стану імунної системи не тільки у хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД 1 типу), але й на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу). У багатьох випадках визначення типу ЦД не викликає діагностичних сумнівів. Вважається, що ЦД 1 типу виникає у молодих осіб і характеризується гострим початком з розвитком кетоацидозу та швидким розвитком клінічних проявів. ЦД 2 типу більш характерний для хворих переважно із надмірною вагою, частіше старших за віком, при цьому компенсація вуглеводного обміну досягається дотриманням дієти та призначенням пероральних цукрознижуючих препаратів [1].

Протягом останніх років групами дослідників з різних країн світу отримані дані про існування в дорослій популяції особливого варіанту ЦД, а саме, повільно прогресуючого аутоімунного діабету дорослих (Latent Autoimmune Diabetes in Adults/LADA) [10, 12].

Аутоімунний процес при LADA має ряд особливостей. Основні види аутоантитіл у хворих з LADA — це антитіла до глутаматдекарбоксілази (GADA) і антитіла до острівцевих клітин (цитоплазматичних компонентів β -клітин) (ICA), причому GADA визначаються набагато частіше, ніж ICA [11]. Темпи зниження секреторної функції β -клітин при LADA повільніші, ніж при ЦД 1 типу, залишкова секреція зберігається багато років [2]. Більш ніж у 80% хворих LADA за декілька років розвивається потреба в інсуліні, і є ризик виникнення інших органоспецифічних аутоімунних захворювань [7].

Не менш актуальним на сьогодні залишається вивчення вірусного гепатиту С (HCV). Це зумовлено його широким поширенням і глобальною тенденцією до росту інфікування населення. За даними ВООЗ у світі є близько 170 млн. інфікованих HCV. Прогресування в хронічний гепатит може спостерігатися більш ніж у 60% хворих гострим гепатитом С.

Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації HCV поза печінкою. Це дозволило розглядати HCV-інфекцію як системну (генералізовану) інфекційну патологію [5, 14]. Персистування HCV часто призводить до порушень в імунній системі. Основні прояви цих порушень полягають у появі аутоантитіл у сироватці крові, що у багатьох випадках супроводжується аутоімунним ураженням відповідних органів. Аутоантитіла виявляються у 18-91% хворих на хронічний гепатит С (ХГС). У цілому, при ХГС можна виявити різні антитіла, а саме — антиядерні (ANA у 8-63% хворих), антигладком'язові (SMA у 5-65%), антимітохондріальні (AMA у 4-8%), до кардіоліпіну (22-34%), антитиреоїдні (10-20%), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК та нуклеопротеїнів, до мікросом печінки та нирок (LKM-1 у 0-20%), епітеліальних антигенів, парієтальних

клітин шлунку (GPC у 32%) та антигенів цитоплазми нейтрофілів. Наявність такого широкого спектру аутоантитіл зумовлює більш високу частоту аутоімунних захворювань у хворих на ХГС [3, 4, 6]. Ряд дослідників вважає, що пацієнтам із ХГС необхідно проводити тестування на наявність аутоімунних процесів через необхідність особливого підходу до їхнього лікування [9]. І навпаки, пацієнти з певними аутоімунними захворюваннями повинні бути обстежені на інфікування HCV, оскільки системна дія цього вірусу, що на сьогодні більш ніж очевидно, може викликати аутоімунні прояви [15].

Таким чином, на сьогоднішній день проведено цілий ряд досліджень, присвячених ролі HCV у розвитку різних аутоімунних реакцій. Проте залишається відкритим питання впливу HCV-інфекції на перебіг аутоімунних реакцій, спрямованих до β -клітин підшлункової залози, на секрецію інсуліну, що й визначило наш інтерес до даної проблеми.

Мета роботи — вивчити значення HCV у ініціації аутоімунних процесів, направлених на β -клітини підшлункової залози, що супроводжуються зниженням секреції інсуліну у хворих із цукровим діабетом 2 типу.

Матеріали та методи. Обстежено 400 пацієнтів віком від 31 до 70 років (у середньому — $54,1 \pm 1,1$ року): 247 (61,7%) чоловіків і 153 (38,3%) жінок, що перебували на лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака та терапевтичному відділенні лікарні УМВС у Закарпатській області протягом 2011-2013 рр. Крім стандартних досліджень, згідно із протоколами надання медичної допомоги хворим ендокринологічного та гастроентерологічного профілю, дослідження включало: визначення рівня С-пептиду, GADA і ICA у сироватці крові методом імуноферментного аналізу, визначення рівня вірусного навантаження методом ПЛР, проведення аналізу даних анамнезу та клінічного перебігу ЦД 2 типу. Ступінь компенсації цукрового діабету встановлювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Сформовано 2 групи хворих, серед яких першу досліджувану групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу інфікованих HCV і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без HCV. Перша група була розподілена на: 1а підгрупу (n=49) — хворі з високим вірусним навантаженням РНК HCV $\leq 4 \times 10^5$ МО/мл і 1б підгрупу (n=76) — хворі з низьким вірусним навантаженням РНК HCV $< 4 \times 10^5$ МО/мл. Групи були репрезентативні за статтю, віком та тривалістю ЦД.

Оцінка значимості вірогідності відмінності відносних величин у незалежних вибірках проводилася шляхом перевірки нульової статистичної гіпотези про рівність відносних частот у двох вибірках і по двосторонньому точному критерію Фішера з використанням програми

Statistica 8.0 для Windows. Пізніше вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Секречія С-пептиду у хворих на ЦД залежить від цілого ряду факторів, у т. ч. від компенсації ЦД і глюкозотоксичності, стану інсулінорезистентності в організмі, тривалості захворювання, віку хворого, тактики лікування хворого, деяких агресивних факторів навколишнього середовища, наявності супутніх захворювань тощо. Тому ми припустили, що основні закономірності функціонального стану β -клітин можна відслідкувати, аналізуючи групу, об'єднану одним основним фактором впливу на клітину-мішень, у нашому випадку HCV.

Вивчаючи рівні секречії С-пептиду встановлено, що знижена його секречія вірогідно частіше, реєструвалася у хворих на ЦД 2 типу з HCV, ніж в неінфікованих, а саме у 70,4% пацієнтів проти 6,2% ($p < 0,001$). У підгрупі хворих з високим вірусним навантаженням С-пептид нижче норми зареєстровано у 83,6% випадків, у той час як у підгрупі з низьким вірусним навантаженням — тільки у 61,8% випадків.

Враховуючи здатність HCV ініціювати аутоімунні процеси в організмі, у рамках даного дослідження оцінювалася частота виявлення аутоімунних антитіл у пацієнтів цих груп. Високоспецифічні маркери аутоімунного гепатиту/перекресного синдрому (анти-LKM-I, анти-SLA і анти-LC-I) у жодного хворого виявлені не були. За сучасними даними, при імунологічних дослідженнях високоспецифічними маркерами аутоімунних процесів в β -клітинах є GADA і ICA. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив рівня навантаження HCV на частоту виявлення GADA і ICA. Однак, у роботах F. Cassani et al., B. D. Clifford et al. є вказівки на виявлення аутоантитіл до клітин печінки тільки на тлі вірусної реплікації [8, 13]. Тому для нас було важливим уточнити взаємозв'язок маркерів аутоімунної агресії, основних ланок гомеостазу вуглеводного обміну та вірусного навантаження HCV.

Аналіз клінічного матеріалу показав статистично значимо більш високу частоту виявлення GADA (41,6%) у хворих на ЦД 2 типу із ХГС у порівнянні із хворими без ХГС (5,5%) ($p < 0,001$). Частота виявлення GADA залежала від ступеня вірусного навантаження. Так, у групі хворих із високим вірусним навантаженням вона склала 65,3%, а в групі з низьким — 26,3%. Відповідно до вищевказаного розподілу, у цих ж групах було вивчено частоту виявлення ICA у сироватці крові. Проведений аналіз показав більш високу частоту виявлення ICA у хворих 1 групи (16,8%), порівняно з хворими 2 групи (1,8%) ($p < 0,001$). Також ICA-позитивних хворих виявилось значно більше в групі з високим вірусним навантаженням порівняно з хворими з низьким вірусним навантаженням (22,4% і 13,1% відповідно).

У 17 хворих 1 групи в сироватці крові визначалися обидва види антитіл, що склало 13,6% від усіх інфікованих HCV. Одночасне визначення GADA і ICA у хворих на ЦД 2 типу більш повно характеризує аутоімунні процеси в клітині-мішені та суттєво підвищує ступінь вірогідності прогнозу її руйнування та, відповідно, інсулінової недостатності, що підтверджується рядом великих досліджень. Тому частота одночасної наявності двох видів аутоантитіл теж була проаналізована залежно від вірусного навантаження.

Частота виявлення двох видів аутоантитіл була вище в групі хворих із високим вірусним навантаженням

(22,4%), ніж з низьким (7,9%) ($p < 0,05$). У жодного хворого без ХГС одночасно ICA і GADA не визначалися. Це повністю відповідало раніше проведеному нами аналізу, що показав більш високу частоту виявлення ICA і GADA окремо у сироватці крові у хворих на ЦД, інфікованих HCV (табл. 1).

Важливими виявилися дані, отримані при проведенні аналізу частоти виявлення GADA і ICA між собою. Так, вірогідно частіше, у всіх групах визначалися GADA. Це цілком співпадає з даними літератури про те, що GADA мають високу специфічність, інформативність і мають найбільше про-гностичне значення в плані розвитку секреторної недостатності β -клітин.

Вивчення прогностичної значимості імунологічних показників, виявило високу ступінь кореляції між присутністю в крові ICA і GADA і наступним розвитком інсулінової залежності у хворих інфікованих HCV, що підтверджується зниженням у цих хворих рівня С-пептиду.

У процесі дослідження в цих же групах хворих, був проведений комплексний аналіз результатів визначення HbA1c, що специфічно характеризує компенсацію та ступінь важкості ЦД. Аналіз показав, що, в цілому, хворі 1 і 2 груп мали приблизно однакові рівні компенсації вуглеводного обміну, але трохи відрізнялися за ступенем важкості ЦД 2 типу. Так, серед хворих із ХГС важку ступінь ЦД мали 49,6% пацієнтів, а без вірусу — 26,5% (табл. 2). Рівень реплікативної активності HCV на ступінь важкості діабету не впливав.

При проведенні оцінки рівня компенсації між групами хворих із високим та низьким вірусним навантаженням HCV у більшості хворих з високим навантаженням, а саме у 89,8% (44 із 49) рівень HbA1c вказував на декомпенсацію вуглеводного обміну, і в жодного хворого цієї групи діабет не був компенсований. У групі хворих із низьким вірусним навантаженням HCV декомпенсований вуглеводний обмін мали 64,5% (49 із 76) хворих і компенсований — 9,2% (7 із 76) відповідно. Таким чином, стає очевидним той факт, що реплікативна активність HCV у хворих на ЦД 2 типу у комбінації із ХГС впливає на компенсацію вуглеводного обміну, погіршуючи її (табл. 2).

Здійснивши всебічний аналіз, можна дійти висновку, що у 41,6% (52 із 125) хворих на ЦД 2 типу HCV-інфекція викликала аутоімунні реакції до β -клітин підшлункової залози, з більшою кількістю таких хворих у групі з високою реплікативною активністю. Також відзначений істотний вплив високого вірусного навантаження на ступінь компенсації ЦД, оскільки серед пацієнтів із високим навантаженням HCV не було жодного хворого з компенсованим ЦД.

Висновки:

1. Висока реплікативна активність HCV супроводжується погіршенням компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу.

2. У хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ХГС вірогідно частіше реєструються GADA і ICA, ніж у хворих без ХГС (41,6% і 5,5% проти 16,8 і 1,8%).

3. HCV може виступати ініціюючим фактором розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих на β -клітини підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу, з наступною інсуліновою залежністю.

При високому вірусному навантаженні та незадовільній компенсації діабету на тлі традиційної цукрознижуючої терапії, до комплексного обстеження хворих необхідно включати визначення GADA і ICA.

Таблица 1

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, частотою виявлення GADA та ICA і С-пептидом у хворих на ЦД 2 типу

Групи хворих	Наявність аутоімунних антитіл			С-пептид	
	GADA	ICA	GADA+ICA	нижче норми	норма
1 гр (n=125) ЦД 2 типу + ХГС	52 (41,6%)	21 (16,8%)	17 (13,6%)	88 (70,4%)	37 (29,6%)
1а пгр (n=49) ЦД 2 типу + високе навантаження HCV	32 (65,3%)	11 (22,4%)	11 (22,4%)	41 (83,6%)	8 (16,3%)
1б пгр (n=76) ЦД 2 типу + низьке навантаження HCV	20 (26,3%)	10 (13,1%)	6 (7,9%)	47 (61,8%)	29 (38,1%)
2 гр (n=275) ЦД 2 типу без ХГС	15 (5,5%)	5 (1,8%)	0	17 (6,2%)	258 (93,8%)

Таблица 2

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, ступенем важкості та рівнем компенсації ЦД

Групи хворих	Ступінь важкості ЦД 2 типу			Ступінь компенсації вуглеводного обміну		
	Легка	Середня	Важка	Компенсований HbA _{1c} 6,0-6,5%	Субкомпенсований HbA _{1c} 6,6-7,0%	Декомпенсований HbA _{1c} >7,0%
1 гр (n=125) ЦД 2 типу + ХГС	14 (11,2%)	49 (39,2%)	62 (49,6%)	7 (5,6%)	25 (20%)	93 (74,4%)
1а пгр (n=49) ЦД 2 типу + високе навантаження HCV	3 (6,12%)	19 (38,8%)	11 (55,1%)	0	5 (10,2%)	44 (89,8%)
1б пгр (n=76) ЦД 2 типу + низьке навантаження HCV	11 (14,5%)	27 (35,5%)	38 (50%)	7 (9,2%)	20 (26,3%)	49 (64,5%)
2 гр (n=275) ЦД 2 типу без ХГС	95 (34,6%)	107 (38,9%)	73 (26,5%)	23 (8,4%)	60 (21,8%)	192 (69,8%)

Література

1. Кононенко И. В. Клинические, иммунологические и генетические особенности медленно прогрессирующего аутоиммунного диабета / И. В. Кононенко, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. — 2003. — № 2. — С. 42–48.
2. Кононенко И. В. Функциональное состояние β-клеток, иммунологические и клинико-биохимические характеристики у больных с медленно прогрессирующим аутоиммунным диабетом взрослых / И. В. Кононенко, С. А. Прокофьев, О. М. Смирнова // Пробл. эндокринологии. — 2004. — Т. 50, № 1. — С. 18–22.
3. 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.
4. 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.
5. Craxi A. Hepatitis C virus (HCV) infection: a systemic disease / A. Craxi, G. Laffi // Mol. Aspects Med. — 2008. — Vol. 29, No 1–2. — P. 85–95.
6. 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, No 2. — P. 291–296.
7. Falorni A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients / A. Falorni, A. Brozzetti // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 19, No 1. — P. 119–133.
8. High prevalence of serological markers autoimmunity in patients with chronic hepatitis C / B. D. Clifford, D. Donahue, L. Smith [et al.] // Hepatology. — 1995. — Vol. 21. — P. 613–619.
9. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / M. Amenomori, T. Mori, Y. Fukuda [et al.] // Intern. Med. — 1998. — Vol. 37. — P. 246–252.
10. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? / J. P. Palmer, C. S. Hampe, H. Chiu [et al.] // Diabetes. — 2005. — Vol. 54, No 2. — P. 62–67.
11. Nabhan F. Latent autoimmune diabetes of adulthood: unique features that distinguish it from types 1 and 2 / F. Nabhan, M. A. Emanuele, N. Emanuele // Postgrad. Med. — 2005. — Vol. 117, No 3. — P. 7–12.
12. Palmer J. P. What's in a Name. Latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes / J. P. Palmer, L. B. Hirsch // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 536–538.
13. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile / F. Cassani, M. Cataleta, P. Valentini [et al.] // Hepatology. — 1997. — Vol. 26. — P. 561–566.
14. 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.
15. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia / C. Donada, A. Crucitti, V. Donadon [et al.] // J. Viral Hepat. — 1998. — Vol. 5. — P. 179–185.

УДК 616.37.017.1:576.891]-036-092

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ВІРУСУ
ГЕПАТИТУ С У РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ
ПРОЦЕСІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

М. А. Дербак

Ужгородський національний університет,
Україна**Ключові слова:** підшлункова залоза, цукровий діабет, HCV, інсулін, GADA і ICA

У роботі представлено результати обстеження 400 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Сформовано 2 групи хворих, серед яких першу досліджувану групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу інфікованих вірусом гепатиту С (HCV), і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без HCV. Виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу з HCV GADA і ICA реєструються вірогідно частіше (41,6% і 5,5%), ніж у хворих без HCV (16,8% і 1,8%). Також показано, що висока реплікативна активність HCV супроводжується погіршенням компенсації ЦД 2 типу та зниженням секреції інсуліну. Таким чином, доведено, що HCV може виступати ініціюючим фактором розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих на β-клітини підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

УДК 616.37.017.1:576.891]-036-092

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ВИРУСА
ГЕПАТИТА С В РАЗВИТИИ АУТОИМУННЫХ
ПРОЦЕССОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

М. А. Дербак

Ужгородский национальный университет,
Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, HCV, инсулин, GADA и ICA. В работе представлены результаты обследования 400 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Сформированы 2 группы больных, из которых первую исследуемую группу составили 125 больных СД 2 типа инфицированных вирусом гепатита С (HCV), и вторую группу сравнения составили 275 больных СД 2 типа без HCV. Оказалось, что у больных СД 2 типа с HCV GADA и ICA регистрируются достоверно чаще (41,6% и 5,5%), чем у больных без HCV (16,8% и 1,8%). Также показано, что высокая реплікативная активність HCV сопровождается ухудшением компенсации СД 2 типа и снижением секреции инсулина. Таким образом, доказано, что HCV может выступать иницирующим фактором развития аутоиммунных реакций, направленных на β-клетки поджелудочной железы у больных СД 2 типа.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ROLE
OF HEPATITIS C VIRUS IN THE DEVELOPMENT OF
AUTOIMMUNE PROCESSES OF THE PANCREAS**

M. A. Derbak

Uzhgorod National University, Ukraine

Key words: pancreas, diabetes, HCV, insulin, GADA and ICA

Results of the examination of 400 patients with type 2 diabetes are presented in the paper. We formed 2 groups of patients, the first study group consisted of 125 patients with type 2 diabetes infected with hepatitis C virus (HCV), and the second comparison group consisted of 275 patients with type 2 diabetes without HCV. It was revealed that in patients with type 2 diabetes with HCV, GADA and ICA were detected significantly more often (41.6% and 5.5%) than in patients without HCV (16.8% and 1.8%). It was also shown that the HCV high replicating activity was accompanied by deterioration of the compensation type 2 diabetes and decreased insulin secretion. Thus, it was proved that HCV might be a factor in initiating the development of autoimmune reactions directed to the pancreatic β-cells in patients with type 2 diabetes.