

**ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВІРУСНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ, РІВНЕМ ЦИТОКІНІВ
ТА ЧАСТОТОЮ МІКРОСУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦД 2 ТИПУ
ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С****Ужгородський національний університет (м. Ужгород)**

Дана робота є фрагментом НДР ДБ-784 «Екзо-і ендоекологічні чинники уражень печінки та підшлункової залози в Закарпатському регіоні України, шляхи оптимізації їх лікування» (2011-2012 р. р.).

Вступ. Одним з найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації вірусу гепатиту С (ВГС) поза печінкою. Це дозволило розглядати HCV-інфекцію, як системну інфекційну патологію. 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 [10,11]. На сьогодні доведено роль HCV-інфекції, як основного етіологічного чинника змішаної криоглобулінемії, імунної тромбоцитопенії, синдрому Шегрена, аутоімунного тиреоїдиту, цукрового діабету 2 типу [6,9]. 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 часто призводить до порушень в імунній системі [12].

Цитокіни, як невід'ємні складові імунних реакцій, експресія яких розпочинається в результаті антигенного подразнення або пошкодження тканин, можуть стати найбільш чутливими показниками патогенетичних процесів, що розвиваються в результаті реакції на збільшення концентрації вірусних агентів та зриву імунологічної толерантності. 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 [5]. Відомо, що прозапальні цитокіни відіграють важливу роль у порушенні регуляції тону судин, дисфункції ендотелію. Доведено, що фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α) спричинює підвищення генерації вільних

радикалів, та призводить до активації апоптозу та інактивації оксиду азоту в ендотелії [4].

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 [2,3].

В Україні зареєстрованих хворих на ЦД є понад 1 млн., проте їх реальна кількість у 2-3 рази вища за рахунок 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, вивчення яких, дасть змогу розробити патогенетично обґрунтовані алгоритми діагностики та оптимізувати схеми терапії цих хворих.

Мета дослідження. Вивчити взаємозв'язок між вірусним навантаженням, цитокіновим профілем та частотою мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу поєднаний з хронічним гепатитом С.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження включено 400 хворих на ЦД 2 типу з та без хронічного гепатиту С (ХГС), віком від 31 до 70 років (у середньому – $54,1 \pm 1,1$ року): 247 (61,7%) чоловіків і 153 (38,3%) жінок. Хворі перебували на лікуванні у ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, а також 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, проведення аналізу даних анамнезу та клінічного

перебігу ЦД 2 типу. Ступінь компенсації цукрового діабету встановлювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Для встановлення інфікування ВГС у сироватці крові виявляли маркери вірусних гепатитів В і С методом ІФА з наступним виділенням РНК HCV та визначенням вірусного навантаження методом ПЛР у режимі реального часу.

Визначення рівня неоптерину проведено методом імуноферментного аналізу Enzygnite-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) за рекомендаціями протоколами до тест-систем DRG (Німеччина). Визначення ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-4, ІЛ-10, ФНП- α також проводили методом ІФА за допомогою тест систем «Вектор БЕСТ», Росія, м. Новосибірськ згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів.

Всім хворим проведена фіброгастроуденоскопія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест – Актітест або метод непрямой еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франція – Фіброскан 502 F01261 датчик M 7 70129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня).

Сформовано 2 групи хворих, серед яких досліджували першу групу склали 125 хворих на ЦД 2 типу з HCV-інфекцією та другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без HCV-інфекції.

Перша група була розподілена на: 1а підгрупу (n = 49) – хворі з високим вірусним навантаженням РНК ВГС $\leq 4 \times 10^5$ МО/мл та підвищеним рівнем трансаміназ та 1б підгрупу (n = 76) – хворі з низьким вірусним навантаженням РНК ВГС $\leq 4 \times 10^5$ МО/мл та нормальним рівнем трансаміназ. Групи були репрезентативні за статтю, віком та давністю ЦД.

Оцінка значимості достовірності 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 результаті проведених досліджень, відзначені достовірні відмінності рівнів цитокінів у всіх обстежених хворих у порівнянні з показниками у контрольній групі (здорові особи). Встановлено гіперпродукцію прозапальних та депресію протизапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з хронічним гепатитом С, що королює з рівнем вірусного навантаження.

Рівні протизапальних або регулюючих цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 були зниженими у всіх хворих на ЦД 2 типу. Відзначається зворотня залежність: досить високі показники ІЛ-4 та ІЛ-10 у здорових осіб та вірогідне зниження їх у хворих на ЦД 2 типу із ХГС, що свідчить про низьку продукцію В-лімфоцитів та збільшення цитотоксичної активності Т-лімфоцитів і макрофагів. При зростанні ступеня вірусної агресії (високе вірусне навантаження), встановлено вірогідне зниження концентрації цих цитокінів, щодо групи порівняння. Так, при низькому вірусному

навантаженні ІЛ-4 був нижчим, ніж у групі порівняння на 37,19% (p < 0,05), ІЛ-10 на 49,6% (p < 0,05), а при високому – на 50,7% (p < 0,05) та на 61,3% (p < 0,05) відповідно.

Зареєстровано істотно підвищений рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α 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- α 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- α достовірно 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 HCV-інфекцією частіше, а ніж у хворих без вірусу спостерігаються діабетична нефропатія та синдром «діабетична стопа», з більшою їх частотою у хворих з високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокінів. Діабетичну нефропатію (ДН) мали **77,5%** хворих з високим вірусним навантаженням, та **34,2%** (p < 0,001) з низьким. Розподіл за стадіями ДН у 1 групі хворих був наступним: 1 стадія відмічена у 10,4% (13) хворих, 2 стадія – у 16,0% (20) та 3 стадія – у 24,0% (30) хворих. Не мали ДН 49,6% (62) хворих 1-ої групи. У хворих 2-ої групи 1 стадія ДН реєструвалася в 14,9% (41), 2 стадія – в 10,9% (30) та 3 стадія – в 3,6% (10). Не мали ДН 70,5% (194) хворих цієї групи. Таким чином, у хворих на ЦД 2 типу з HCV-інфекцією частіше реєструються 2 та 3 стадія ДН, що характеризує більш глибокі судинні порушення. На наш погляд, це пояснюється тим, що антигени вірусу гепатиту С, а інколи і сама РНК HCV, можуть знаходитись в судинних структурах клубочків нирок, в інтерстиціальній тканині та безпосередньо в ендотелії судин нирок [4,7]. Важливою особливістю HCV-інфекції є надзвичайна здатність вірусу до тривалої персистенції в організмі хазяїна та безпосередня, пошкоджуюча дія на клітинному рівні, що і обтяжує перебіг ДН. Отже, стан високого вірусного навантаження, посилює ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків внаслідок гіперглікемії, чим прискорює прогресування ДН.

«Діабетична стопа» формувалася значно частіше серед хворих першої групи – у **16,8%** (21 з 125), а ніж у хворих другої групи, де цей синдром мав місце лише у **4,7%** (13 з 275) хворих. Вірогідно частіше (p < 0,01) спостерігалось це ускладнення у хворих з високим вірусним навантаженням, а ніж з низьким – **30,6%** (15 із 49) проти **7,9%** (6 із 76) випадків (**табл.**). Це зумовлено прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку, та стимулюванням запального процесу.

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, активністю цитокінів та частотою мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу з та без ХГС

Групи хворих	Цитокіни					Мікросудинні ускладнення:		
	Неоптерин > 10 нмоль/л	ТНФ-α > 6 пг/мл	ІЛ-1β норми	ІЛ-4 < норми	ІЛ-10 < норми	Діабетична ретинопатія	Діабетична нефропатія	Діабетична стопа
1гр (n= 125) ЦД 2 типу + ХГС	123 98,4%	125 100%	112 89,6%	95 76%	92 73,6%	43 34,4%	64 51,2%	21 16,8%
1а пгр (n= 49) ЦД 2 типу + високе вірусне навантаження	47 95,9%	47 95,9%	45 91,8%	42 85,7%	43 87,7%	27 55,1%	38 77,5%	15 30,6%
1б пгр (n= 76) ЦД 2 типу + низьке вірусне навантаження	49 64,5%	71 93,4%	49 64,4%	45 59,2%	45 59,2%	16 21%	26 34,2%	6 7,9%
2 група (n= 275) ЦД 2 типу без ХГС	115 41,8%	178 64,7%	165 60%	128 46,5%	132 48%	61 22,2%	72 26,2%	13 4,7%

Активізація прозапальних цитокінів, 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 цитокінів, ІЛ-4 та ІЛ-10, залишаються на низькому рівні, що дає можливість прозапальним цитокінам стимулювати судинне запалення.

Більша частота мікросудинних ускладнень цукрового діабету у хворих з HCV-інфекцією, а ніж без неї, зумовлена прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку, яка первинно зазнала негативної дії гіперглікемії. Висока вірусна активність посилює існуючий дисбаланс цитокінової ланки імунної системи. Активізація прозапальних цитокінів, при низьких рівнях протизапальних, стимулює судинне запалення та осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого виникають умови для прогресування мікросудинних ускладнень цукрового діабету.

Сукупність дисрегуляторних змін у цитокінової ланці імунної системи зумовлює прогресування цукрового діабету, внаслідок чого погіршуються показники результатів лікування та якість життя хворого.

Із отриманих даних можна зробити висновок, що HCV-інфекція, у міру свого прогресування, погіршує клінічний перебіг ЦД 2 типу, сприяючи посиленню

судинного запалення та формуванню діабетичних ускладнень. Це, в свою чергу, веде до масивного вироблення ІЛ-1β, який здатний викликати деструкцію β-клітин острівкового апарату підшлункової залози, та призвести до інсулінової недостатності. Тому, залишається невирішеним завдання підбору препаратів, які б позитивно впливали як на стан вірусного навантаження, так і брали участь у профілактиці прогресування цукрового діабету. Вказані обставини зумовлюють необхідність удосконалення підходів до корекції хронічного гепатиту С у хворих з ЦД 2 типу, що є перспективою подальших наших досліджень.

Висновки. Виявлено високу ступінь кореляції між вірусним навантаженням та дисбалансом протизапальних цитокінів, що володіють цитотоксичною дією на ендотелій судин, та зумовлюють високу частоту мікросудинних ускладнень у хворих на цукровий діабет 2 типу поєднаний з HCV-інфекцією.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати є основою для подальших розробок патогенетично обґрунтованих алгоритмів діагностики та оптимізації схем терапії хворих на ХГС поєднаний з цукровим діабетом 2 типу, з урахуванням стану вірусного навантаження та активності цитокінів, з метою профілактики мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу.

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. Строение и функции иммунной системы / Г. Н. Дранник // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2005. – № 1(04). – С. 13-15.
5. Казмірчук В. Є Роль цитокінів 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. – Т. 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 resistans 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.

УДК 616. 379-008. 64:616. 36-002. 2-022:578. 833. 2:612. 017. 1]-06:616. 16 ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ВІРУСНИМ НАВАНТАЖЕННЯМ, РІВНЕМ ЦИТОКІНІВ ТА ЧАСТОТОЮ МІКРОСУДИННИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ЦД 2 ТИПУ ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ГЕПАТИТОМ С

Дербак М. А., Розумик Н. В.

Резюме. У роботі наведені результати спостережень 400 хворих на цукровий діабет 2 типу з та без хронічного гепатиту С, віком від 31 до 70 років (у середньому – $54,1 \pm 1,1$ року): 247 (61,7%) чоловіків і 153 (38,3%) жінок. Встановлено гіперпродукцію прозапальних та депресію протизапальних цитокінів у хворих на ЦД 2 типу з хронічним гепатитом С, що корелює з рівнем вірусного навантаження. Зареєстровано істотно підвищений рівень ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНП- α у всіх групах хворих на ЦД 2 типу з переважанням таких, у групі з високим вірусним навантаженням. У хворих з низьким вірусним навантаженням рівні ІЛ-1 β на 17,7%, ІЛ-6 на 22,1%, ФНП- α на 23,5% були вищими ніж у групі порівняння, а з високим – на 32,2%, 45,1% та 47% відповідно, що дозволило припустити залежність їх концентрацій від ступеня вірусної агресії. Прямо пропорційно з рівнем ФНП- α достовірно підвищується рівень неоптерину – головного цитокіну, що володіє цитотоксичною дією на ендотелій, посилює запалення, внаслідок чого виникають умови для прогресування мікросудинних ускладнень.

Аналіз частоти мікросудинних ускладнень показав, що у хворих на ЦД 2 типу з HCV-інфекцією частіше, а ніж у хворих без вірусу спостерігаються діабетична нефропатія та синдром «діабетична стопа», з більшою їх частотою у хворих з високим вірусним навантаженням та виразнішим дисбалансом цитокінів. Діабетичну нефропатію мали 77,5% хворих з високим вірусним навантаженням, та 34,2% з низьким. Формування синдрому «діабетичної стопи» також, вірогідно частіше ($p < 0,01$), спостерігалось у хворих з високим вірусним навантаженням, а ніж з низьким – 31,0% проти 7,0%. Більша частота мікросудинних ускладнень ЦД у хворих з HCV-інфекцією, зумовлена прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку, яка первинно зазнала негативної дії гіперглікемії. Активація прозапальних цитокінів, при низьких рівнях протизапальних, стимулює судинне запалення, зумовлюючи осідання імунних комплексів на стінку судин, внаслідок чого виникають умови для формування мікросудинних ускладнень цукрового діабету.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, мікросудинні ускладнення, HCV-інфекція, вірусне навантаження, цитокіни.

УДК 616. 379-008. 64:616. 36-002. 2-022:578. 833. 2:612. 017. 1]-06:616. 16

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКОЙ, УРОВНЕМ ЦИТОКИНОВ И ЧАСТОТОЙ МИКРОСОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С СД 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Дербак М. А., Розумик Н. В.

Резюме. В работе представлены результаты наблюдений 400 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с и без хронического гепатита С, в возрасте от 31 до 70 лет (в среднем – $54,1 \pm 1,1$ года): 247 (61,7%) мужчин и 153 (38,3%) женщин. Установлена гиперпродукция провоспалительных и депрессия противовоспалительных цитокинов у больных с СД 2 типа в сочетании с хроническим гепатитом С, что коррелирует с уровнем вирусной нагрузки. Зарегистрирован повышенный уровень ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α во всех группах больных с СД 2 типа с преобладанием таких, в группе с высокой вирусной нагрузкой. Прямо пропорционально с уровнем ФНО- α достоверно повышался уровень неоптерина – главного цитокина, который имеет цитотоксическое действие на эндотелий, усиливает воспаление, вследствие чего возникают условия для прогрессирования микрососудистых осложнений. Анализ частоты микрососудистых осложнений показал, что у больных с СД 2 типа с HCV-инфекцией чаще, чем у больных без вируса наблюдаются диабетическая нефропатия и синдром «диабетическая стопа», с большей их частотой у больных с высокой вирусной нагрузкой и большим дисбалансом цитокинов. Диабетическую нефропатию имели 77,5% больных с высокой вирусной нагрузкой, и 34,2%. Формирование синдрома «диабетической стопы» также, достоверно чаще ($p < 0,01$), наблюдалось у больных с высокой вирусной нагрузкой, чем с низкой – 31,0% против 7,0%. Большая частота микрососудистых осложнений сахарного диабета у больных с HCV-инфекцией, обусловлена прямым повреждающим действием вируса на сосудистую стенку, которая первично поражена действием

гипергликемии. Активация провоспалительных цитокинов, при низких уровнях противовоспалительных, стимулирует сосудистое воспаление и оседание иммунных комплексов на стенку сосудов, вследствие чего возникают условия для формирования микрососудистых осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, микрососудистые осложнения, HCV- инфекция, вирусная нагрузка, цитокины.

UDC 616. 379-008. 64:616. 36-002. 2-022:578. 833. 2:612. 017. 1]-06:616. 16

The Relationship between Viral Load, Cytokine Levels and Frequency of Microvascular Complications in Patients with Diabetes Type 2 Combined with Chronic Hepatitis C

Derbak M. A., Rozumyk N. V.

Abstract. The paper presents the results of observations of 400 patients with diabetes type 2 with and without chronic hepatitis C, aged 31 to 70 years (mean – 54, 1 ± 1, 1 years): 247 (61,7%) men and 153 (38,3%) women who were treated in endocrinology and gastroenterology departments of Transcarpathian Regional Clinical hospital. A. Novak and therapeutic department of Police Hospital of Medical Care Sector in Transcarpathian region during 2011-2013. To study the relationship between viral load, cytokine profile and frequency of microvascular complications in patients with diabetes type 2 combined with chronic hepatitis C we formed the following groups of patients: one group – 125 patients with type 2 diabetes with HCV- infection and the second comparison group – 275 patients with diabetes type 2 without virus. The first group is divided into: the first 1 a subgroup (n = 49) – patients high viral load HCV RNA ≤ 4x10⁵ IU/mL and elevated levels of with transaminases and 1b subgroup (n = 76) – patients with low viral load HCV RNA ≤ 4x10⁵ IU/ml and normal levels of transaminases. The groups were representative by gender, age and diabetes prescription. As a result of studies, was found significant differences in cytokine levels in all patients compared with those in the control group (healthy individuals). Established hyperproduction of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in depressed patients with type 2 diabetes with chronic hepatitis C, correlating with viral load.

Levels of anti-inflammatory or regulatory cytokines IL-4 and IL-10 were reduced in all patients with diabetes type 2, with greater severity in patients with diabetes type 2 combined with HCV- infection. There is an inverse relationship: fairly high levels of IL-4 and IL-10 in healthy subjects and their possible decline in patients with diabetes type 2 with chronic hepatitis C, evidenced by the low production of B-cells and increased cytotoxic activity of T-lymphocytes and macrophages. With increasing degree of aggression virus (high viral load), established the more likely reduction in the concentration of these cytokines in relation to the comparison group. Thus, with a low viral load, IL-4 was lower than in the comparison group at 37,19% (p < 0,05) and IL-10 by 49,6% (p < 0,05), while high – 50,7% (p < 0,05) and by 61,3% (p < 0,05), respectively.

We registered significantly elevated levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α in all groups of patients with diabetes type 2 with a predominance of those, in the group with high viral load. In patients with low viral load levels of IL -1β by 17,7%, IL -6 by 22,1%, TNF-α by 23,5% were higher than in the comparison group, and with high viral load – 32,2%, 45,1% and 47% respectively, so we are suggesting their dependence on the degree of concentration of viral aggression. Directly proportional with the level of TNF-α significantly increased level of neopterin – the main cytokine that has a cytotoxic effect on endothelium, increases inflammation, causing conditions for progression of microvascular complications.

Analysis of the frequency of microvascular complications showed that patients with diabetes type 2 with HCV- infection more often, than in patients without diabetic nephropathy observed virus and the syndrome of “diabetic foot”, with their greater frequency in patients with high viral load and cytokine imbalance expressive. Diabetic nephropathy was in 77,5% of patients with a high viral load, and 34,2% low, and often recorded 2 and 3 stages characterizing the deeper vascular disorders. Formation of «diabetic foot» syndrome also more likely was observed in patients with high viral load, rather than low – 31,0% versus 7,0%. Greater incidence of microvascular complications of diabetes mellitus in patients with HCV- infection, than without it was due to the direct damaging effect of the virus on the vascular wall, which initially suffered from the negative impact of hyperglycemia. Activation of pro-inflammatory cytokines at low levels of anti-inflammatory, stimulates vascular inflammation causing deposition of immune complexes in the wall of blood vessels, as the result making conditions for progression of microvascular complications of diabetes, such as diabetic nephropathy and «diabetic foot».

As a result of studies was found a high degree of correlation between viral load and an imbalance of pro-and anti-inflammatory cytokines, which have cytotoxic effects on vascular endothelium and lead to high incidence of microvascular complications in patients with diabetes type 2 combined with HCV- infection.

Key words: type 2 diabetes, microvascular complications, HCV- infection, viral load, cytokines.

Рецензент – проф. Дубинська Г. М.

Стаття надійшла 17. 12. 2013 р.