



УДК 616.379-008.64:616.36-002-022:578.833.2]-06



ДЕРБАК М.А.

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб

## ПІЗНІ ДІАБЕТИЧНІ УСКЛАДНЕННЯ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ З HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

**Резюме.** У роботі наведені результати обстежень 317 хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, які лікувались в ендокринологічному та хірургічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака протягом 2010–2012 рр. Вивчена частота та характеристика пізніх діабетичних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією та без неї. Встановлено, що у хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією значно частіше, ніж у хворих без вірусу, реєструються такі ускладнення, як синдром діабетичної стопи та діабетична нефропатія.

**Ключові слова:** цукровий діабет, HCV-інфекція, діабетична нефропатія, синдром діабетичної стопи.

На сьогодні в усіх країнах світу відмічено тісний взаємозв'язок між розвитком вірусних гепатитів (ВГ) та цукровим діабетом (ЦД). Спостерігається більш висока (у 6–10 разів порівняно з загальною популяцією) частота інфікування вірусом гепатиту С (ВГС) хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типів [1, 2]. Основною причиною інвалідності й смертності хворих на ЦД є судинні ускладнення: мікроангіопатії (ретинопатія та нефропатія), макроангіопатії (інфаркт міокарда, інсульт, гангрена нижніх кінцівок) і нейропатія [3, 4]. Дослідження останніх десятиліть доводять, що HCV-інфекція є не лише причиною захворювання печінки, але й являє собою системний патологічний процес, генералізовану інфекцію, наслідки якої — ураження багатьох органів і систем [5, 6]. 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 біологічних речовин (цитокінів та ін.) [7]. На сьогодні доведено роль HCV-інфекції як основного етіологічного чинника змішаної кріоглобулінемії, імунної тромбоцитопенії, синдрому Шегрена, автоімунного тиреоїдиту, цукрового діабету 2-го типу [8, 9].

Тому актуальним є вивчення ролі ВГС у формуванні мікро- та макросудинних ускладнень ЦД, що дасть змогу надалі розробити патогенетично об-

ґрунтовані алгоритми діагностики та оптимізувати схеми терапії цих хворих.

**Мета роботи** — вивчити частоту та характеристику пізніх діабетичних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією та неінфікованих.

### Матеріали і методи

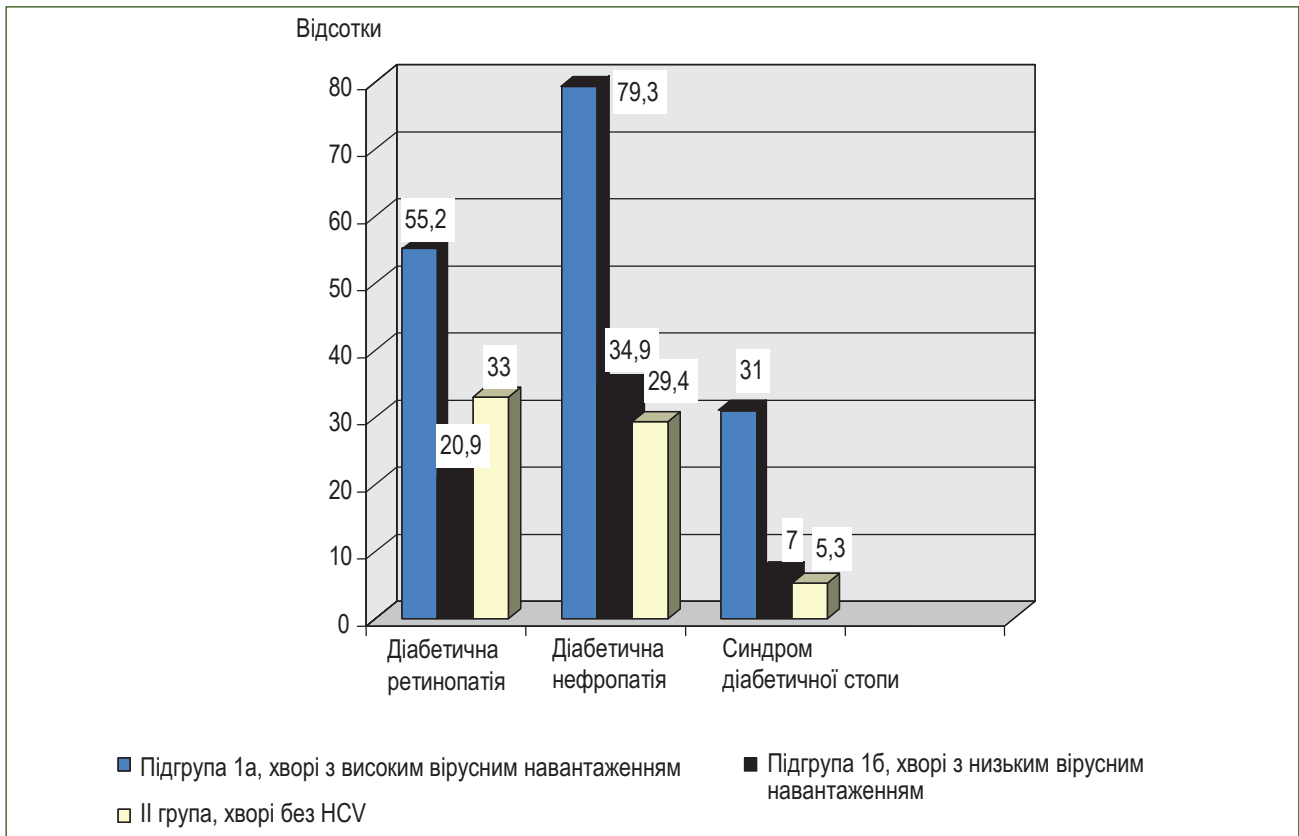
У дослідження включено 317 хворих на ЦД 2-го типу легкого або середнього ступеня тяжкості, стадії компенсації чи субкомпенсації, які проходили лікування в ендокринологічному чи гастроентерологічному відділеннях Закарпатської ОКЛ ім. А. Новака протягом 2010–2012 рр. Для встановлення інфікування ВГС у сироватці крові виявляли маркери вірусних гепатитів В і С методом ІФА з подальшим виділенням РНК HCV та визначенням вірусного навантаження методом ПЛР у режимі реального часу.

Оцінка ураження печінки оцінювалась за такими показниками: рівень у крові білірубину, лужної фосфатази, активність аланінамінотрансферази, аспартаттрансамінази, гамма-глутамілтранспептидази, протромбіновий час, альбумін, гаммаглобуліни. Також проводили визначення вмісту загальної холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької

© Дербак М.А., 2013

© «Гастроентерологія», 2013

© Заславський О.Ю., 2013



**Рисунок 1 — Пізні діабетичні ускладнення у хворих на ЦД залежно від вірусного навантаження**

щільності, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів, глюкози натщесерце, глікозилизованого гемоглобіну.

Всім хворим проведена фіброгастроуденоскопія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Для встановлення ступеня фіброзу та активності запального процесу використовували неінвазивні серологічні тести Фібротест, Актитест або метод непрямой еластометрії печінки за допомогою діагностичного приладу виробництва Франції Фіброскан 502 F01261 датчик M 770129 (Закарпатська обласна клінічна інфекційна лікарня).

Сформовано 2 групи хворих, серед яких досліджувану I групу становили 72 хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією та II групу порівняння — 245 хворих на ЦД 2-го типу без HCV-інфекції.

I група була розподілена: на 1а підгрупу (n = 29) — хворі з високим вірусним навантаженням РНК ВГС  $\geq 4 \cdot 10^5$  МО/мл та підвищеним рівнем трансаміназ та 1б підгрупу (n = 43) — хворі з низьким вірусним навантаженням РНК ВГС  $\leq 4 \cdot 10^5$  МО/мл та нормальним рівнем трансаміназ. Групи були репрезентативні за статтю, віком та давністю ЦД.

Оцінка значимості вірогідності різниці відносних величин у незалежних вибірках 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 дослідження та обговорення

У всіх хворих на ЦД 2-го типу найбільш часто реєструвалася діабетична полінейропатія — 89,9 % хворих, діабетична ретинопатія — 37,5 %, діабетична нефропатія (ДН) — 30,6 %, синдром діабетичної стопи (ДС) — 7,9 %. У I групі хворих (інфіковані HCV) поширеність усіх діабетичних ускладнень була дещо вищою, ніж у II групі (неінфіковані хворі). Але не в усіх діабетичних ускладненнях різниця сягала статистичної значимості ( $p > 0,05$ ).

Діабетична полінейропатія у хворих I групи була діагностована в 97,2 % (70 з 72), а II — у 87,7 % (215 із 245). Діабетична ретинопатія була виявлена у 34,7 % (у 25 із 72) осіб I групи та у 33,0 % (у 81 з 245) хворих II групи. Вірогідної різниці в частоті виникнення цих двох ускладнень у хворих із HCV-інфекцією та без неї не виявлено. Також не виявлено статистично значимих відмінностей за частотою макроангіопатій — гострого порушення мозкового кровообігу та гострого інфаркту міокарда між хворими першої та другої груп. Цікавими є дані щодо частоти діабетичної ретинопатії у хворих на ЦД 2-го типу з різним ступенем вірусного навантаження. Вірогідно частіше це ускладнення спостерігалось у підгрупі хворих із високим вірусним навантаженням, ніж із низьким, а саме 55,2 проти 20,9 % ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

Викликають інтерес дані про поширеність ДН та ДС у обстежуваних хворих. ДН зареєстрована у

**Таблиця 1 — Частота пізніх діабетичних ускладнень у хворих на ЦД 2-го типу, інфікованих та не інфікованих HCV, n (%)**

Група хворих	Діабетична полінейропатія	Діабетична ретинопатія	Діабетична нефропатія	Діабетична стопа	ІМ	ГПМК
I (n = 72), інфіковані HCV	70 (97,2)	25 (34,7)	38 (52,8)	12 (16,6)	7 (9,7)	6 (8,3)
1a (n = 29)	28 (96,5)	16 (55,2)	23 (79,3)	9 (31)	4 (13,8)	2 (6,9)
1б (n = 43)	42 (97,7)	9 (20,9)*	15 (34,9)**	3 (7)*	3 (7,0)	4 (9,3)
II (n = 245), не інфіковані HCV	215 (87,7)	81 (33)	72 (29,4)	13 (5,3)	18 (7,5)	15 (6,1)

**Примітки:** \* —  $p < 0,01$  — вірогідність різниці між групами 1a (з високим вірусним навантаженням) та 1б (з низьким вірусним навантаженням); \*\* —  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між групами 1a (з високим вірусним навантаженням) та 1б (із низьким вірусним навантаженням).

30,6 % (у 97 з 317) усіх хворих на ЦД 2-го типу. У I групі це ускладнення спостерігалось у 52,8 % (у 38 з 72) хворих, з переважанням кількості таких хворих у 1a підгрупі (з високим вірусним навантаженням) 79,3 % (23 із 29) осіб на противагу хворим II групи, де ДН виявлено у 29,4 % (72 із 245),  $p < 0,001$ .

Розподіл за стадіями ДН у I групі хворих був таким: 1-ша стадія відмічена в 11,1 % хворих, 2-га стадія — у 16,6 % та 3-тя стадія — у 25,0 % хворих. Не мали ДН 47,2 % хворих I групи. У хворих II групи 1-ша стадія ДН реєструвалася в 15,1 %, 2-га стадія — у 10,6 % та 3-тя стадія — у 3,7 %. Не мали ДН 70,6 % хворих цієї групи.

Таким чином, у хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією частіше реєструються 2-га та 3-тя стадії ДН, що характеризує більш глибокі судинні порушення. На наш погляд, це пояснюється тим, що антигени вірусу гепатиту С, а інколи і РНК HCV, можуть знаходитись в судинних структурах клубочків нирок, 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 й обтяжує перебіг ДН. Таким чином, стан високого вірусного навантаження посилює ушкодження базальної мембрани ниркових клубочків унаслідок гіперглікемії, тим самим прискорює прогресування ДН та погіршує компенсацію ЦД.

Формування синдрому діабетичної стопи спостерігалось у 7,9 % (25 із 317) хворих на ЦД 2-го типу. Серед хворих першої групи діабетична стопа формувалася значно частіше — у 16,6 % (12 з 72), ніж у хворих другої групи, де цей синдром мав місце лише у 5,3 % (13 з 245) хворих. Вірогідно частіше ( $p < 0,01$ ) спостерігалось це ускладнення у хворих із високим вірусним навантаженням, ніж із низьким — 31,0 % (9 із 29) проти 7,0 % (3 із 43) випадків.

За часом розвитку синдрому діабетичної стопи у HCV-інфікованих порівняно з неінфікованими хворими отримані такі результати. Так, при тривалості ЦД 2-го типу до 5 років у HCV-інфікованих частка хворих, які не мали синдрому діабетичної стопи, становила 94,4 %, у неінфікованих — 98 %, до 8 років —

90,3 і 95,9 %, до 12 років — 86,1 і 93,9 %, до 15 років — 72,2 і 91,4 %, до 20 років — 47,2 і 74,3 % відповідно.

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу, інфікованих HCV, дане тяжке ускладнення формується значно раніше, ніж у неінфікованих.

Імовірно, негативна поєднана дія гіперглікемії з прямою пошкоджувальною дією вірусу на судинну стінку та можливе осідання імунних комплексів на стінку судин при активації системи комплементу у відповідь на персистенцію HCV в організмі хазяїна призводить до посилення запалення та прогресування синдрому діабетичної стопи.

З огляду на високу ймовірність невдач при проведеної противірусної терапії у хворих на HCV з ЦД отримані результати дають можливість обґрунтованого використання тієї чи іншої лікувальної тактики даної патології, що може призначатись залежно від рівня реплікативної активності.

На підставі аналізу отриманих даних хворим із низьким вірусним навантаженням HCV на тлі ЦД рекомендовано динамічне спостереження за рівнем віремії та періодичне призначення гепатопротекторної терапії, яка спрямована в першу чергу на стабілізацію процесів у печінці.

## Висновки

1. У хворих на ЦД 2-го типу з HCV-інфекцією із пізніх діабетичних ускладнень найчастіше спостерігаються діабетична нефропатія та синдром діабетичної стопи з їх переважанням у хворих із високим вірусним навантаженням.

2. Інфікування HCV прискорює формування діабетичних ускладнень і тим самим погіршує перебіг цукрового діабету, що зумовлено властивістю вірусу гепатиту С розмножуватись поза печінкою з прямою пошкоджувальною дією на судинну стінку.

## Список літератури

1. Хамнуева Л.Ю. Сахарный диабет и HBV- и HCV-инфекции / Л.Ю. Хамнуева, И.А. Бондарь, И.В. Малов. — Иркутск, 2006. — 53 с.
2. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / A.L. Mason, J.Y. Lau, N.Hoang [et al.] // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 328-333.

3. Дедов И.И. Сахарный диабет — глобальная медико-социальная проблема современности / И.И. Дедов, М.В. Шестакова // *Consillium medicum*. — 2009. — № 12, Т. 11. — С. 5.

4. Паньків В.І. Організація та клінічна ефективність скринінгу цукрового діабету / В.І. Паньків // *Здоров'я України*. — 2006. — № 16 (1). — С. 28-29.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

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.

Отримано 16.07.13 □

Дербак М.А.

Ужгородський національний університет, медичинський факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх болезней

Derbak M.A.

Uzhgorod National University, Medicine Faculty, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Uzhgorod, Ukraine

### ПОЗДНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ

**Резюме.** В работе представлены результаты обследований 317 больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, которые лечились в эндокринологическом и хирургическом отделениях Закарпатской областной клинической больницы им. А. Новака на протяжении 2010–2012 гг. Изучена частота и характеристика поздних диабетических осложнений у больных СД 2-го типа с HCV-инфекцией и без нее. Установлено, что у больных СД 2-го типа с HCV-инфекцией значительно чаще, чем у больных без вируса, регистрируются такие осложнения, как диабетическая стопа и диабетическая нефропатия.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, HCV-инфекция, диабетическая нефропатия, синдром диабетической стопы.

### LATE DIABETIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH DIABETIS MELLITUS TYPE 2 COMBINED WITH HCV-INFECTION

**Summary.** The study presents the examinations results of 317 patients with diabetes mellitus (DM) type 2, who underwent treatment in the endocrinological and surgical departments of the Transcarpathian regional clinical hospital named after A. Novak in 2010–2012. We studied the frequency and characteristics of late diabetic complications in patients with DM type 2 with HCV-infection and without it. It was found that in patients with DM type 2 with HCV-infection such complications as diabetic foot and diabetic nephropathy were registered significantly more often than in patients without the virus.

**Key words:** diabetes mellitus, HCV-infection, diabetic nephropathy, diabetic foot syndrome.