

© М.А. Дербак, 2013

УДК: 616.36-002.2:616.379-008.64]-092:612.017.1

М.А. ДЕРБАК

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, Ужгород***МАРКЕРИ АУТОІМУННОЇ АГРЕСІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ**

У роботі представлені 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, і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без вірусу гепатиту С. Виявлено, що у хворих на ЦД 2 типу з вірусом гепатиту С, антитіла GADA і ICA реєструються вірогідно частіше (41,6% і 5,5%), ніж у хворих без вірусу (16,8 % і 1,8%). Також показано, що виявлення аутоантитіл до β-клітин підшлункової залози корелює із вірусним навантаженням та супроводжується зниженням секреції інсуліну та погіршенням компенсації ЦД 2 типу. Таким чином, доведено, що вірус гепатиту С може бути ініціюючим фактором розвитку аутоімунних реакцій, спрямованих до β- клітин підшлункової залози у хворих на ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, вірус гепатиту С, інсулін, антитіла GADA і ICA

Вступ. На сьогодні все більше уваги приділяється вивченню стану імунної системи не тільки у хворих на цукровий діабет 1 типу (ЦД1 типу), але й 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 із 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].

В останні роки групами дослідників із 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) [14, 15].

Аутоімунний процес при LADA має ряд особливостей. Основні види аутоантитіл у хворих з LADA – це антитіла до глутаматдекарбоксилази (GADA) і антитіла до острівцевих клітин (цитоплазматичних компонентів β-клітин) (ICA), причому GADA визначаються набагато частіше, ніж ICA [12]. Темпи зниження секреторної функції β-клітин при LADA повільніші, ніж при ЦД 1 типу, залишкова секреція зберігається багато років [2]. Більше ніж у 80% хворих LADA за декілька років розвивається потреба в інсуліні і є ризик виникнення інших органоспецифічних аутоімунних захворювань [10].

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

Одним із найважливіших відкриттів останніх років є встановлення факту реплікації ВГС поза печінкою. Це дозволило розглядати HCV-інфекцію як системну (генералізовану) інфекційну патологію [8,11]. Персистування ВГС 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 в 8-63% хворих), антигладком'язові (SMA в 5-65%), антимитохондріальні (AMA в 4-8%), до кардіоліпіну (22-34%), антитиреоїдні (10-20%), антитромбоцитарні антитіла, антитіла до ДНК та нуклеопротеїнів, до мікросом печінки та нирок (LKM-1 в 0-20%), епітеліальних антигенів, парієтальних клітин шлунка (GPC в 32%) та антигенів цитоплазми нейтрофілів. Наявність такого широкого спектру аутоантитіл зумовлює більш високу частоту аутоімунних захворювань у хворих на ХГС [3, 4, 13]. Ряд дослідників вважає, що пацієнтам із ХГС необхідно проводити тестування на наявність аутоімунних процесів через необхідність особливого підходу до їхнього лікування [5]. І навпаки, пацієнти з певними аутоімунними захворюваннями повинні бути обстежені на інфікування ВГС, оскільки системна дія цього вірусу, що на сьогодні більш ніж очевидно, може викликати аутоімунні прояви [9].

Таким чином, на сьогоднішній день проведено цілий ряд досліджень, присвячених ролі ВГС 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 дослідження. Вивчити значення вірусу гепатиту С у ініціації аутоімунних процесів, направлених на β-клітини підшлункової залози, та порушенні

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±1,1 року): 247 (61,7%) чоловіків і 153 (38,3%) жінки, 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, антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (GADA) і антитіл до острівцевих клітин (цитоплазматичних компонентів β-клітин) (ICA) у сироватці крові методом імуоферментного 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 ВГС і другу групу порівняння склали 275 хворих на ЦД 2 типу без ВГС. Перша група була розподілена на: 1а підгрупу (n=49) – хворі з високим вірусним навантаженням РНК ВГС $\geq 4 \times 10^5$ МО/мл і 1б підгрупу (n=76) – хворі з низьким вірусним навантаженням РНК ВГС $\leq 4 \times 10^5$ 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 for Windows. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Враховуючи здатність ВГС 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-1, анти-SLA і анти-LC-1) у жодного хворого виявлені не були. За сучасними даними при імунологічних дослідженнях високоспецифічними маркерами аутоімунних процесів у β-клітинах є антитіла GADA і ICA. У доступній нам літературі не вдалося знайти даних про вплив рівня навантаження ВГС на частоту виявлення GADA і ICA. Однак у роботах F. Cassani, B.D. Clifford і співавт. є вказівки на виявлення аутоантитіл до клітин печінки тільки на тлі вірусної реплікації, без уточнення вірусного навантаження [6, 7]. Тому для нас було важливим уточнити взаємозв'язок маркерів аутоімунної агресії, основних ланок гомеостазу вуглеводного обміну та вірусного навантаження HCV.

У результаті проведених досліджень у 72% (90 із 125) хворих на ЦД 2 типу з ХГС зареєстровано ті або інші аутоантитіла до клітин підшлункової залози. Серед хворих на ЦД 2 типу без ХГС таких хворих було вірогідно менше, а саме – 7,3% (20 із 275) осіб ($p < 0,001$). Статистично значимо більш висока частота виявлення GADA (41,6%) була у хворих на ЦД 2 типу із ХГС, ніж у хворих без ХГС (5,5%) ($p < 0,001$). Частота виявлення GADA залежала від ступеня вірусного навантаження. Так, у групі хворих із високим вірусним навантаженням вона складала 65,3%, а в групі з низьким – 26,3%. Відповідно до вищевказаного розподілу у цих групах було вивчено частоту виявлення ICA у сироватці крові. Проведений аналіз показав більш високу частоту виявлення ICA у хворих 1-ої групи – 16,8%, у порівнянні із хворими 2-ої групи – 1,8% ($p < 0,001$). Також ICA – позитивних хворих виявилось значно більше в групі з високим вірусним навантаженням у порівнянні із хворими з низьким вірусним навантаженням (22,4% і 13,1% відповідно).

Дані, отримані при проведенні аналізу частоти реєстрації GADA і ICA між собою, показали, що вірогідно частіше, у всіх групах визначалися GADA, а саме 41,6% і 16,8% у інфікованих осіб проти 5,5% і 1,8% у осіб без ВГС. Це цілком збігається з даними літератури про те, що GADA мають високу специфічність, інформативність і мають найбільше прогностичне значення в плані розвитку секреторної недостатності β-клітин.

У 17 хворих 1-ої 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 з 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). Таким чином, у 72% (90 із 125) хворих на ЦД 2 типу з ХГС виявлено ті або інші аутоантитіла до клітин підшлункової залози. Серед хворих на ЦД 2 типу без ХГС таких осіб було вірогідно менше, а саме – 7,3% (20 із 275) осіб.

Вивчення прогностичної значимості імунологічних показників виявило високий ступінь кореляції між присутністю в крові ICA і GADA і наступним розвитком інсулінової залежності у хворих, інфікованих HCV, що підтверджується зниженням рівня С-пептиду у цих хворих (табл.1).

Таблиця 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 нижче нор- ми
	GADA	ICA	GADA+ICA	
1 гр (n=125) ЦД 2 типу + ХГС	52 (41,6%)	21 (16,8%)	17 (13,6%)	58 (70,4%)
1а пгр (n=49) ЦД 2 типу + високе навантаження HCV	32 (65,3%)	11 (22,4%)	11 (22,4%)	41 (83,6%)
1б пгр (n=76) ЦД 2 типу + низьке навантаження HCV	20 (26,3%)	10 (13,1%)	6 (7,9%)	47 (61,8%)
2 група (n=275) ЦД 2 типу без ХГС	15 (5,5%)	5 (1,8%)	0	17 (6,2%)

При проведенні оцінки рівня компенсації між групами хворих виявлено, що найчастіше зниження секреції інсуліну спостерігалось у хворих з наявними аутоантитілами та високим вірусним навантаженням, а саме – в 83,6% (41 із 49), а рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) вказував на декомпенсацію вуглеводного обміну у 89,8% цих хворих. При реєстрації аутоантитіл у хворих з низьким вірусним наван-

таженням декомпенсований вуглеводний обмін мали 64,5% (49 із 76) хворих. І у групі хворих без ХГС, але з наявними аутоантитілами, зниження секреції інсуліну спостерігалось лише у 6,2% (17 із 275) хворих. Таким чином, стає очевидним той факт, що реплікативна активність HCV у хворих на ЦД 2 типу суттєво впливає на компенсацію вуглеводного обміну, погіршуючи її (таблиця 2).

Таблиця 2

Взаємозв'язок між вірусним навантаженням, ступенем важкості та рівнем компенсації цукрового діабету 2 типу

Групи хворих	Ступінь важкості ЦД 2 типу			Ступінь компенсації вуглеводного обміну		
	Легкий	Середній	Важкий	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%)	27 (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 група (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%)

Секреція С-пептиду у хворих на ЦД залежить від цілого ряду факторів, у тому числі від компенсації ЦД і глюкозотоксичності, стану інсулінорезистентності в організмі, тривалості захворювання, віку хворого, тактики лікування хворого, деяких агресивних факторів навколишнього середовища, наявності супутніх захворювань і т.д. 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 ВГС.

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

Після проведення всестороннього аналізу, можна зробити висновок, що в 41,6% (52 з 125) хворих на ЦД 2 типу HCV – інфекція зумовила

виникнення аутоімунних реакцій направлених до β -клітин підшлункової залози, з більшою кількістю таких хворих у групі з високою реплікативною активністю.

Висновки. 1. Вивчення прогностичної значимості імунологічних показників у хворих на ЦД 2 типу, інфікованих HCV, виявило високий ступінь кореляції між присутністю в крові ICA і GADA і наступним розвитком інсулінової залежності, що підтверджується зниженням рівня С-пептиду.

2. Раннє виявлення аутоантитіл ICA і GADA у хворих на ЦД 2 типу, поєднаний з ХГС, підвищує ступінь вірогідності прогнозу руйнування β -клітин підшлункової залози, що дає можливість своєчасно розробити адекватну терапевтичну тактику та попередити інсулінову недостатність.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є розробка альтернативних методів лікування хворих із ХГС, поєднаним з ЦД 2 типу та аутоімунним компонентом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

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. Amenomori M. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / M. Amenomori, T. Mori, Y. Fukuda [at all.] // Intern. Med. — 1998. — Vol. 37. — P. 246—252.
6. Cassani F. Serum autoanti-bodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on disease profile / F.Cassani, M. C. ataleta, P.Valentini [et all.] // Ybid. — 1997. — Vol. 26. — P. 561—566.
7. Clifford B.D. High prevalence of serological markers autoimmunity in patients with chronic hepatitis C / B.D. Clifford., D. Donahue, L. Smith [et all.] // Ybid. — 1995. — Vol. 21. — P. 613—619.
8. 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.
9. Donada C. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type II or III mixed cryoglobulinaemia / C. Donada, A. Crucitti, V. Donadon [at al.] // J. Viral Hepat.— 1998.— Vol. 5.— P. 179—185.
10. Falorni A. Diabetes-related antibodies in adult diabetic patients / A. Falorni, A. Brozzetti // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.— 2005.— Vol.19, №1.— P.119—133.
11. Lonardo A. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease / A.Lonardo, L.E. Adinolfi, P Loria [et all.] // Gastroenterology. — 2004. — Vol.126. — P.586—597.
12. 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, №3. — P. 7—12.
13. Nagao Y. Extrahepatic manifestations and insulin resistance in an HCV hyperendemic area / Y. Nagao, T. Kawaguchi, K. Tanaka [at all.] // Int. J. Mol. Med. — 2005. — Vol. 16, №2. — P. 291—296.
14. 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, Irl B. Hirsch // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 536—538.
15. Palmer J.P. 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 [at all.] // Diabetes. — 2005. — Vol.54, № 2.— P. 62—67.

M.A. DERBAK

Uzhhorod National University, Medical Faculty, Chair of Internal Medicine, Uzhhorod

MARKERS OF AUTOIMMUNE AGGRESSION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN COMBINATION WITH DIABETES

The abstract shows the results of examination of 400 patients with type 2 diabetes. Were formed 2 groups of patients, the first study group were 125 patients with type 2 diabetes infected with hepatitis C and a second comparison group consisted of 275 patients with type 2 diabetes without hepatitis C. It was found that in patients with type 2 diabetes with hepatitis C virus, antibodies GADA and ICA were recorded significantly more often (41.6% and 5.5%), than in patients without virus (16.8% and 1.8%). Also, it is shown that the detection of antibodies to β -cells of the pancreas correlates with viral load and accompanied by a decrease in insulin secretion is accompanied by deterioration of the 2 diabetes. Thus, it is proved that the hepatitis C virus may be a factor in initiating the development of autoimmune reactions directed to the β -cells of pancreas in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetes, virus hepatitis C, insulin, antibodies GADA and ICA

Стаття надійшла до редакції: 26.10.2013