

УДК: 616.98:578.828ВІЛ:578.891]:577.124:57.083.1

ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ, ХВОРИХ НА ХГС І КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ХГС

Юрко К.В.

Харківський національний медичний університет,
кафедра інфекційних хвороб
Kateryna_2008@mail.ru

В статті розглянуто стан показників вуглеводного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Дослідження вуглеводного обміну було проведено у 35 ВІЛ-інфікованих осіб, 36 хворих на ХГС і 36 - на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС. Виявлено порушення вуглеводного обміну, а саме достеменно збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, індексу інсулінорезистентності. Найзначніші прояви порушень вуглеводного обміну спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=20,5$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни хворих на ХГС в 1,74 раз ($t=11,8$; $p<0,001$) і ВІЛ-інфікованих осіб ($t=9,1$; $p<0,001$) в 2,25 рази.

Ключові слова: хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, ко-інфекція ВІЛ/ХГС, вуглеводний обмін.

Вірус гепатиту С (HCV) і вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) є двома найважливішими та найпоширенішими вірусними інфекціями, які спричиняють значну захворюваність і смертність в усьому світі [1]. Хронічний гепатит С (ХГС) визначається у 60-70 % ВІЛ-інфікованих осіб, що пов'язано зі спільними шляхами передачі вірусів. Ко-інфекція ВІЛ/ХГС є важливою проблемою охорони здоров'я, оскільки віруси, діючи синергічно, прискорюють прогресування ураження печінки [2]. За даними останніх досліджень, до факторів прогресування ко-інфекції ВІЛ/ХГС відносять метаболічні порушення, а саме інсулінорезистентність (ІР) [3]. Розвиток хронічного запалення, стеатогепатит, підвищений вміст вільних жирних кислот, функціональна недостатність мітохондрій, порушення окислення системою цитохрома Р450 ліпідів призводять до утворення токсичних молекул вільних радикалів і розвитку оксидативного стресу, який сприяє збільшенню продукції цитокінів, поглибленню фіброгенезу в печінці та ІР. Доведений корелятивний зв'язок між ступенем фіброзу та ІР [4].

Відомо, що інсулін (Ін) впливає практично на всі види обміну в організмі людини. Дія на вуглеводний обмін пов'язана зі зниженням глюконеогенезу в печінці, збільшенням утилізації глюкози (Гл) периферичними тканинами та синтезу глікогену; на ліпідний обмін – зі зменшенням ліполізу, концентрації вільних жирних кислот та рівня тригліцеридів у плазмі, збільшенням ліпогенезу та ліпопротеїдами високої щільності; на білковий обмін – зі зменшенням рівня амінокислот у плазмі та глюконеогенезом, збільшенням синтезу білків; на пуриновий обмін – зі збільшенням кліренсу сечової кислоти та зменшенням її утворення. Крім

гіперглікемії та гіперінсулінемії при ІР спостерігається гіпертригліцеридемія, збільшення ліполізу, ліпопротеїдів низької щільності у плазмі, зменшення ліпопротеїдів високої щільності; збільшення катаболізму та зменшення синтезу білків; гіперурікемія [5, 6].

Гіперінсулінемія є передвісником розвитку ЦД 2-го типу. Секреція С-реактивного білку (СРБ) та Ін відбувається в еквівалентних пропорціях, їх концентрація натще характеризує ІР. Однак у сучасній клінічній практиці використовується математична модель, яка отримала назву НОМА (Homeostasis Model for Assessment). У хворих на ХГС спостерігалось підвищення індексу ІР НОМА в залежності від статі, віку, індексу маси тіла, ступеня фіброзу [7].

Останнім часом все більше даних свідчать про пряму дію HCV на метаболізм Гл. В групі хворих на ХГС гіперглікемію спостерігали частіше, ніж в групі хворих з іншими захворюваннями печінки. Розвиток ЦД 2-го типу є кінцевим етапом тяжкого порушення метаболізму Гл у хворих на ХГС. Багатофакторний аналіз свідчить, що HCV-інфекція може бути розглянута як незалежний фактор ризику розвитку ЦД 2-го типу, тому ЦД 2-го типу признаний одним з позапечінкових проявів ХГС [8, 9].

Поширеність МС серед ВІЛ-інфікованих осіб склала приблизно 25 %. У ВІЛ-інфікованих осіб МС і ІР частіше асоціюється з антиретровірусною терапією. Ризик розвитку МС у вказаних пацієнтів підвищувався на 80 % при збільшенні вірусного навантаження на 0,5 log за попередні 6 місяців, в 2 рази при використанні препаратів lopinavir/tritonavir і didanosine, в 2 рази при збільшенні ваги на 2 кг за попередні 6 місяців. Визначено, що основними факторами ризику розвитку МС у ВІЛ-інфікованих осіб є підвищений рівень ЛПНЩ і/або тригліцеридів, вік пацієнтів, ко-інфекція ВІЛ і HCV [10].

Таким чином, HCV-інфекція у ВІЛ-інфікованих осіб є одним з основних факторів ризику розвитку метаболічних порушень, провідна роль яких у патогенезі та прогресуванні хвороби обґрунтовує доцільність всебічного вивчення показників вуглеводного обміну у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Мета дослідження: оцінити стан показників вуглеводного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС.

Матеріали і методи. Дослідження за темою роботи проводилися на кафедрі інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету, розташованої на базі Обласної клінічної інфекційної лікарні м. Харкова, та Харківському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом.

Обстежено 107 хворих, з них: хворих на ХГС – 36, ВІЛ-інфекцію – 35 і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – 36. Вік хворих становив 20-63 років. Групу порівняння склали 32 практично здорові особи, які були співвідносні за віком і статтю з хворими досліджуваних групи. Зразки сироватки крові для досліджень були взяті з інформованої згоди пацієнтів. Дослідження проводилися згідно з протоколом № 5 засідання комісії з питань етики та біоетики ХНМУ від 06.06.12.

Дослідження вмісту Іп в сироватці крові проведено імунофлюоресцентним методом з використанням набору реагентів фірми «Tosoh Bioscience» (Японія), визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) було проведено методом іонообмінної хроматографії з використанням набору реагентів фірми «Humam» (Германія) на біохімічному аналізаторі «BTS» (Іспанія). Визначення вмісту Гл в сироватці крові проводили колориметричним методом із використанням набору реагентів фірми «СпайнЛаб» (Іспанія) на фотоколориметрі КФК2 УХЛ42. Наявність ІР визначали за індексом НОМА, який розраховували за формулою: $[(\text{глюкоза натще}) \times (\text{інсулін натще})] \text{ ммоль/л} / 22,5$.

Статистична обробка даних проводилася з використанням пакета прикладних програм «Statistica for Windows», 8.0. Використовувалися методи: описової статистики (визначення числових характеристик змінних - середньої арифметичної (M), середньої помилки вибірки (m), визначення достовірності відмінностей (p)), що перевіряються за t-критерієм Стьюдента-Фішера в репрезентативних вибірках, метод кореляційних структур [11].

Результати. Аналізуючи показники вуглеводного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС виявлено, що вміст Гл у хворих усіх груп був достеменно вище, ніж в осіб контрольної

групи. Так, у ВІЛ-інфікованих осіб він дорівнював $(5,16 \pm 0,11 \text{ ммоль/л})$, у хворих на ХГС – $5,35 \pm 0,15 \text{ ммоль/л}$, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $5,95 \pm 0,15 \text{ ммоль/л}$. Вміст Іп також був підвищений у хворих всіх груп і склав у ВІЛ-інфікованих осіб $9,26 \pm 0,24 \text{ мкОд/мл}$, у хворих на ХГС – $10,6 \pm 0,89 \text{ мкОд/мл}$ і у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $11,9 \pm 0,81 \text{ мкОд/мл}$ відповідно.

Рівень HbA1C дорівнював у ВІЛ-інфікованих осіб $6,18 \pm 0,14 \%$, у хворих на ХГС – $6,36 \pm 0,13 \%$, а у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $7,05 \pm 0,15 \%$ і був достеменно вище показників контрольної групи ($5,74 \pm 0,17 \%$). Індекс НОМА-ІР у досліджених пацієнтів збільшувався порівняно з показниками осіб контрольної групи, і становив у ВІЛ-інфікованих осіб $2,51 \pm 0,21$, у хворих на ХГС – $2,45 \pm 0,17$ і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС – $3,16 \pm 0,24$ відповідно.

Так, при визначенні ступеня відхилення від контролю значень аналізованих ознак за допомогою нормованого показника t-критерію встановлено, що у ВІЛ-інфікованих осіб перший і другий ранги займають збільшення рівня індексу НОМА-ІР ($t=2,7$; $p<0,05$) і Гл ($t=2,4$; $p<0,05$). Третю та четверту рангову позицію займають незначні підвищення рівня HbA1C ($t=2,0$; $p<0,05$) та Іп ($t=2,0$; $p<0,05$) (рис 1).

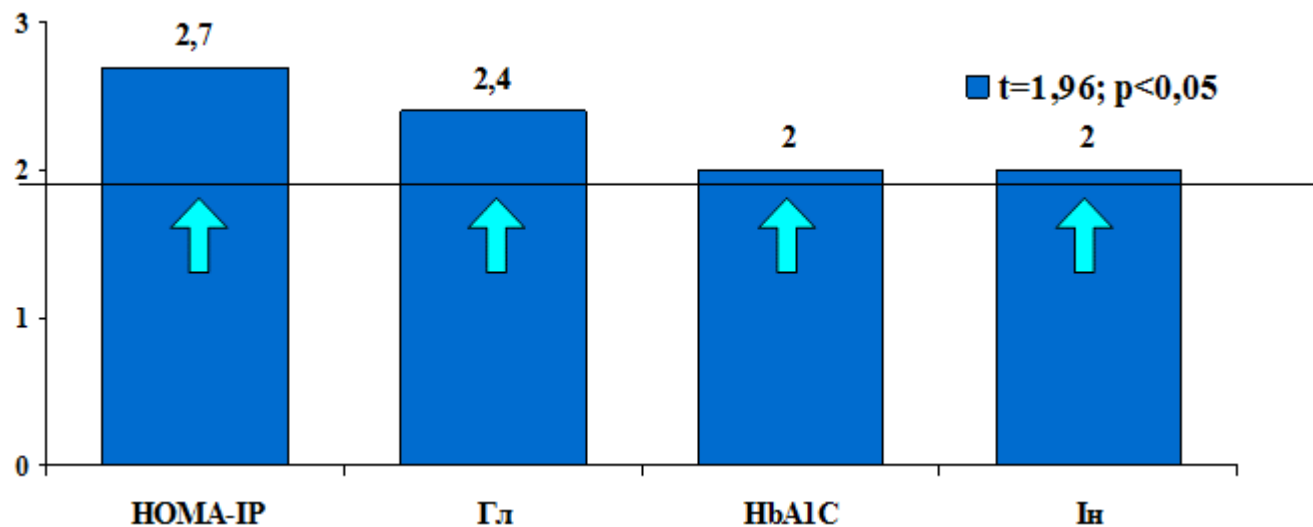


Рис. 1. Ступінь відхилення від контролю показників вуглеводного обміну у ВІЛ-інфікованих осіб, ↑ – збільшення.

При дослідженні ступеня відхилення від контролю показників вуглеводного обміну за допомогою нормованого показника t-критерію у хворих на ХГС встановлено, що помірне відхилення стосуються збільшення вмісту Гл ($t=3,0$; $p<0,01$ – перший ранг).

Незначні відхилення від контролю відзначено щодо підвищення вмісту HbA1C ($t=2,95$; $p<0,01$ – друге рангове місце) та індексу НОМА-ІР ($t=2,59$; $p<0,01$; третя рангова позиція) (рис. 2). Останній ранг посідає незначне збільшення Іп ($t=2,54$; $p<0,01$).

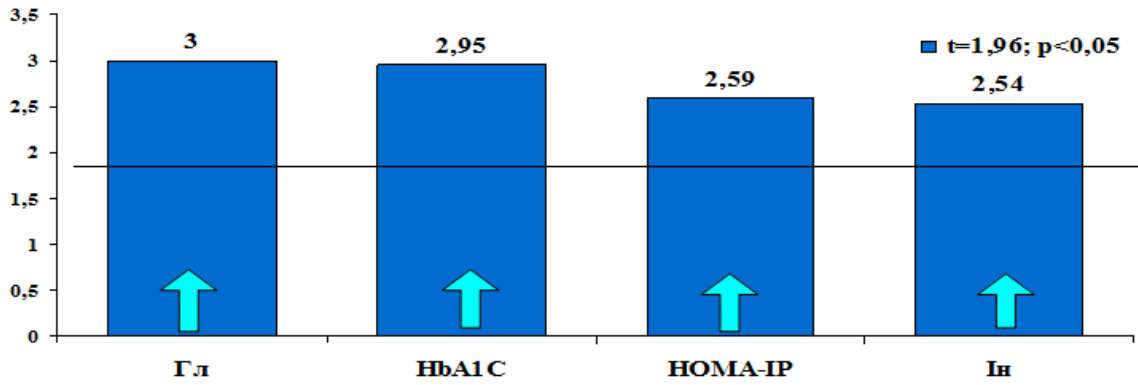


Рис. 2. Ступінь відхилення від контролю показників вуглеводного обміну у хворих на ХГС, ↑ – збільшення.

У хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС помірні відхилення стосуються збільшення вмісту Гл ($t=5,86$; $p<0,001$ – перший ранг) і НЬА1С ($t=5,69$; $p<0,001$ – друга рангова позиція) (рис. 3). Трете та четверте

рангове місце займають помірні відхилення у вигляді підвищення вмісту індексу НОМА-ІР ($t=5,1$; $p<0,001$) і рівня Ін ($t=3,9$; $p<0,01$).

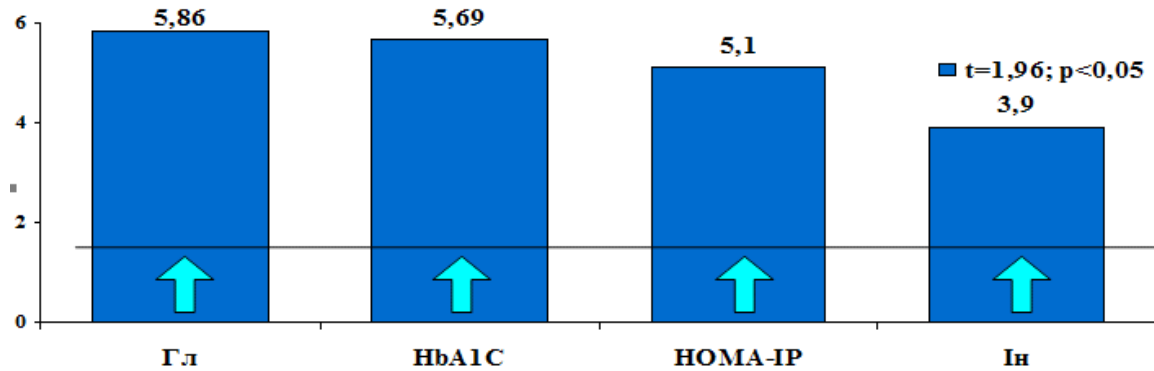


Рис. 3. Ступінь відхилення від контролю показників вуглеводного обміну у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС, ↑ – збільшення

Комплексна оцінка відхилення від контролю показників вуглеводного обміну в групах хворих за допомогою середньоарифметичних значення t-критерію представлено на рис. 4.

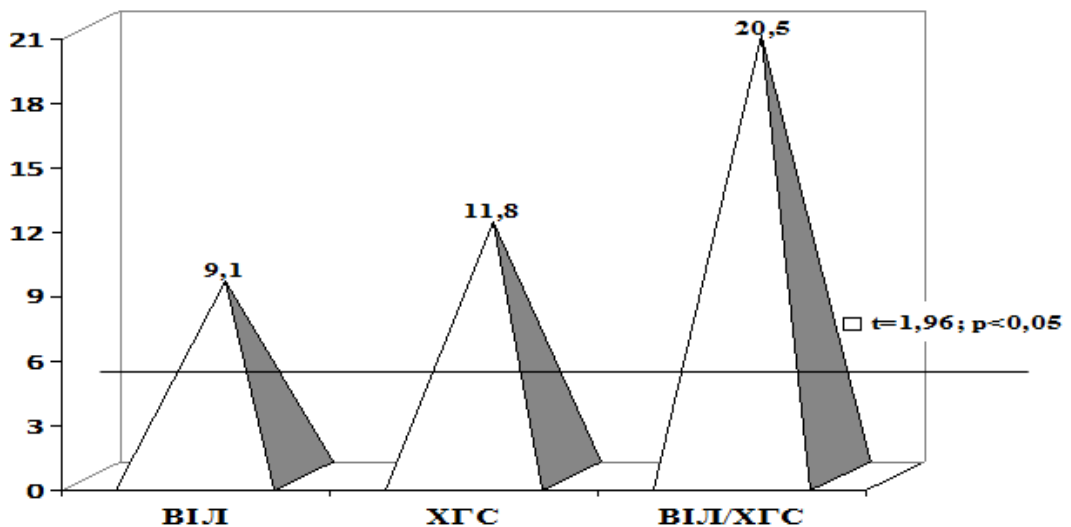


Рис. 4. Комплексна оцінка ступеня відхилення від контролю вмісту показників вуглеводного спектру у ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС

Дані рис. 4 свідчать, що найзначніші прояви порушень вуглеводного обміну характерні для хворих

на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=20,5$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни хворих на ХГС в 1,74 рази

($t=11,8$; $p<0,001$) і ВІЛ-інфікованих хворих ($t=9,1$; $p<0,001$) в 2,25 рази.

Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих осіб, хворих на ХГС і ко-інфекцію ВІЛ/ХГС спостерігається достеменно збільшення в сироватці крові вмісту глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну, а також значення інсулінорезистентності, що свідчить про порушення вуглеводного обміну в досліджених хворих.

2. Найзначніші прояви порушень вуглеводного обміну спостерігалися у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ХГС ($t=20,5$; $p<0,001$), які перевищують указані зміни у хворих на ХГС у 1,74 рази ($t=11,8$; $p<0,001$) і ВІЛ-інфікованих хворих ($t=9,1$; $p<0,001$) в 2,25 рази.

References

1. Kozko V.N. Characteristics of the HIV epidemic in Ukraine [Text]/ Kozko V.N., Krasnov M.I., Iurko K.V., Davydova T.V. // *Provizor*. – №23. – 2010. – С.7-12.
2. Maksimov S.L. The clinical course, outcomes and treatment of viral hepatitis in patients with HIV infection: PhD diss. Moscow, 14.01.09 [Text]/ S.L. Maksimov//; 2010. – 46 p.
3. Persico M. Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases [Text]/ M. Persico, A. Iolascon / *World J. Gastroenterol.* – 2010. – №16(10). – P. 1171-1176.
4. Jacobson I.M. Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection. [Text]/ Jacobson I.M., Davis G.L., El-Serag H. et al. / *Clin Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – №8 (11). – P.924-33.
5. Shoelson S.E. Inflammation and insulin resistance [Text]/ Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. / *Journal of Clinical Investigation.* – 2006. – №11. – P. 1793-1801.
6. Zhang H.X. Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfused dogs. [Text]/ H.X. Zhang, Y.M. Zhang, J.H. Huo et al. // *J Cardiovasc Pharmacol.* – 2006 – №48. – P. 306-313.
7. Kawaguchi T. Hepatitis C virus dawn-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 [Text]/ Kawaguchi T., Yoshida T., Harada M. et al. // *Am J Pathol.* – 2004. – №165. – P. 1499-1508.
8. Dubois M. Non-esterified fatty acid are deleterious for human pancreatic islet function at physiological glucose concentration [Text]/ Dubois M., Kerr-Conte J., Gmyr V. et al. // *Diabetologia.* – 2004. – № 47. – P. 463-469.
9. Patel K. Steatosis and chronic hepatitis C virus infection: mechanisms and significance [Text]/ Patel K., Zekry A., McHutchison J.G. // *Clin. Liver Dis.* – 2005. – №9 (3). – P. 399-410.
10. Denise L. Jacobson. Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). [Text]/ Denise L. Jacobson [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – № 43 – P. 458-466.

11. Zosimov A.N. System analysis in medicine [Text]/ A.N. Zosimov //– Kharkov: Tornado, 2000 – 82 с.

ASSESSMENT OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN HIV-INFECTED PERSONS, PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND CO-INFECTION HIV/HCV

Iurko K.V.

Introduction. Hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) are characterized by their wide distribution and ability to cause health disorders of the working population, thus causing significant morbidity and mortality worldwide. Ukraine - one of the countries of Europe, leads the sad rating of the number of identified HIV positive and AIDS cases and deaths from the disease. Chronic hepatitis C (CHC) is observed in 60-70% of HIV-infected individuals, due to the common modes of transmission of viruses. Co-infection with HIV/HCV is an important public health problem, since viruses, acting synergistically accelerate the progression of liver disease. HIV accelerates the progression of chronic hepatitis C to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, thus increases "liver" mortality. This article discussed the state of carbohydrate metabolism in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and patients co-infected with HIV/HCV.

Material & methods. The content of carbohydrate metabolism was determined in 107 patients: with chronic hepatitis C - 36 patients, with HIV infection - 35 and co-infection with HIV/HCV – 36 patients.

Results. In the investigated patients identified carbohydrate metabolism disorders as an increase in serum glucose, insulin, glycosylated hemoglobin, level of insulin resistance. Glucose in patients of all groups was significantly higher than in control subjects. For example, in HIV-infected persons, it was ($5,16\pm 0,11$ mmol/l) in patients with chronic hepatitis C - $5,35\pm 0,15$ mmol/l, and in patients co-infected with HIV/HCV – $5,95\pm 0,15$ mmol/L. The insulin content was also increased in patients of all groups - in HIV-infected persons $9,26\pm 0,24$ MKOD/ml, in patients with chronic hepatitis C - $10,6\pm 0,89$ mU/L, and in patients co-infected with HIV/HCV - $11,9\pm 0,81$ MKOD / ml, respectively. HbA1C levels in HIV-infected individuals was $6,18\pm 0,14$ %, in patients with chronic hepatitis C - $6,36\pm 0,13$ %, and in patients co-infected with HIV/HCV - $7,05\pm 0,15$ %. These values were significantly higher than in the control group ($5,74\pm 0,17$ %). HOMA-IR index in the studied patients was increased as compared with the control subjects, and in HIV-infected persons it was $2,51\pm 0,21$, in patients with chronic hepatitis C - $2,45\pm 0,17$ and co-infection with HIV/HCV - $3,16\pm 0,24$ respectively. The greatest manifestation of disorders of carbohydrate metabolism was in patients with established co-infection with HIV/HCV, and the lowest - in HIV-infected individuals.

Conclusion. The most significant manifestations of disorders of carbohydrate and purine metabolism were observed in patients co-infected with HIV/HCV ($t=20,5$; $p<0,001$), that exceed a specified changes in patients with HCV 1,74 times ($t=11,8$; $p<0,001$) and HIV-infected patients ($t=9,1$; $p<0,001$) 2,25 times.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, co-infection HIV/HCV, carbohydrate metabolism.