

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Шагазатова Б.Х., Мирхайдарова Ф.С., Артикова Д.М.,  
Ахмедова Ф.Ш., Кудратова Н.А.

## ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫЙ БОЛЬНОЙ ДИАБЕТ КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИГИ

Шагазатова Б.Х., Мирхайдарова Ф.С., Артикова Д.М.,  
Ахмедова Ф.Ш., Кудратова Н.А.

## FEATURES OF DIABETES MELLITUS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Shagazatova B.X., Mirkhaydarova F.S., Artikova D.M.,  
Axmedova F.Sh., Kudratova N.A.

*Ташкентская медицинская академия*

*Қандли диабет замонавий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири бўлиб, ҳозирги кунда жадал суратлар билан ўсиб бормоқда. Қандли диабет оқибатида ривожланадиган иккиламчи иммунтанқислик ўпка сили, сурункали вирусли гепатит В, С ва ОИВ каби касалликлар билан касалланиш хавфини оширади. Ўз навбатида, ОИВ билан инфицирланган беморлар сонининг ортиши ва ҳаёт давомийлигини узайиши ҳам бу икки касалликнинг бирга учраш частотасини ошишига олиб келмоқда.*

**Калит сўзлар:** қандли диабет, ОИВ, гипергликемия, антиретровирус терапия.

*Diabetes mellitus is one of the urgent problems of contemporary medicine, and today it is growing rapidly. In diabetes, the risk of such diseases as lung tube, chronic hepatitis B, C and HIV increases. The increase in the number of HIV-infected patients and the prolonged life expectancy increase the frequency of joint management of these two diseases.*

**Key words:** diabetes mellitus, HIV, hyperglykemia, ARVT.

Сахарный диабет (СД, diabetes mellitus) – системное гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим течением, обусловленное абсолютным (1-й тип) или относительным (2-й тип) дефицитом инсулина, который вначале вызывает нарушение углеводного обмена, а затем всех видов обмена веществ, что в конечном итоге приводит к поражению всех функциональных систем организма [1,2,10].

Несмотря на очевидные успехи в изучении СД в последние десятилетия, распространенность его приобрела характер пандемии, которая охватила практически все страны мира. По данным IDF Diabetes Atlas от 2017 года, в мире зарегистрировано 424,9 млн больных СД, к 2045 году ожидается, что СД будут болеть 628,6 млн человек. Наиболее высокий прирост числа больных СД будет наблюдаться в развивающихся странах Тихого океана, Ближнего Востока, Юго-Восточной Азии. Глобальная распространенность диабета среди людей от 20 лет до 79 лет увеличилась с 4,7 в 1980 году до 8,8% в 2017 году, к 2045 году ожидается 9,9%.

Три четверти больных СД проживают в странах со средним и низким уровнем дохода. Согласно экспертной оценке, 46,5% больных СД остаются незагистррованными, большая часть из них проживает в Африке [7,13].

Не является исключением и Узбекистан. За последние 10 лет численность больных с СД только по обращаемости выросла на 37% [2,14]. Согласно эпидемиологическим скрининговым исследованиям, на сегодняшний день распространенность СД 2-го типа по Узбекистану за последние 14 лет выросла в 1,6 раза и составила 7,9% [13]. Прогрессивный рост ча-

стоты сахарного диабета в мире, клинические проявления и различные осложнения, приводящие к снижению трудоспособности и смерти больных, способствовали тому, что СД стал универсальной проблемой современного здравоохранения.

Нередко СД ассоциируется с другими заболеваниями, такими как туберкулез, хронический вирусный гепатит В, С, ВИЧ и т.д. [6,9,18].

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее заболевание вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) Вирус поражает клетки иммунной системы, имеющие на своей поверхности рецепторы CD4: Т-хелперы, моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса, дендритные клетки, клетки микроглии В результате работа иммунной системы угнетается, развивается синдром приобретённого иммунного дефицита (СПИД), организм больного теряет возможность защищаться от инфекций и опухолей, возникают вторичные оппортунистические заболевания, которые не характерны для людей с нормальным иммунным статусом. Сегодня многие оппортунистические инфекции (ОИ) в индустриально развитых странах встречаются редко. Частота инфекций, ассоциированных с выраженным иммунодефицитом, таких как ЦМВ- и МАС-инфекция, сегодня снизилась до менее чем 10%, по сравнению с наблюдаемой в середине 90-х годов. Антиретровирусная терапия не только привела к значительному снижению частоты ОИ, но и в значительной степени изменила их течение. Если раньше продолжительность жизни после появления первых симптомов СПИДа редко составляла более трех лет, сегодня пациенты могут жить со СПИДом 15 лет и более [12,20].

Несмотря на прогресс современной медицины в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции, по оценкам ВОЗ, в конце 2016 года в мире насчитывалось 37,3 млн людей с ВИЧ, из которых 2,6 млн составляли случаи новых заражений. Кроме того, более 1 млн людей в год умирают от осложнений, связанных с ВИЧ [18].

Наиболее быстро ВИЧ распространяется в Восточной Европе, на достаточно высоком уровне остается заболеваемость в Азии. Именно поэтому главной целью ВОЗ является оптимизация профилактики передачи этого заболевания и существующих методов терапии, а также обеспечение своевременного контроля действенности терапии, минимизации побочных эффектов и повышению, таким образом, общей эффективности лечения [19]. Скорость развития ВИЧ-инфекции зависит от многих факторов, в том числе, от статуса иммунной системы, возраста (пожилые люди имеют повышенный риск быстрого развития заболевания), штамма вируса, коинфекций другими вирусами, полноценного питания, терапии. Недостаточный уровень медицинского ухода и наличие сопутствующих инфекционных заболеваний, например, туберкулеза, предрасполагают к скоротечному развитию заболевания.

Американские исследователи обнаружили, что ВИЧ-инфекция предрасполагает к развитию другого серьезного заболевания – сахарного диабета 2-го типа. Подробности нового исследования сообщаются в *BMJ Open Diabetes Research & Care*. Хотя в самих Соединенных Штатах число ВИЧ-инфицированных за последнее десятилетие существенно снизилось, вирус иммунодефицита живет в крови 1,2 млн американцев. Более того, каждый 8-й ВИЧ-инфицированный не знает о своей болезни [13]. Еще более пугающей выглядит статистика сахарного диабета. Этим заболеванием только в США страдают 29 млн человек; еще у 86 млн уже имеется предиабет [1,14].

Три четверти больных СД проживают в странах со средним и низким уровнем дохода [13]. Факторы риска сахарного диабета 2-го типа включают ожирение, недостаточную физическую активность (даже при нормальной массе тела), возраст старше 45 лет, отягощенную семейную историю, гестационный диабет в прошлом. Теперь к этим факторам риска предлагается добавить наличие ВИЧ-инфекции. Эти два заболевания относятся к группе хронических заболеваний, т.е. заболеваний, обладающих способностью прогрессировать, изменяться или переходить в состояние ремиссии, принимать затяжное течение [10]. Авторы последнего исследования утверждают, что ВИЧ ассоциируется с повышением риска сахарного диабета 2-го типа в среднем на 4%, но причинно-следственную связь между двумя заболеваниями доказать пока не удалось, как и биологические механизмы, лежащие в основе этой связи.

Изучение диабета у ВИЧ-инфицированного населения. Руководителем проекта выступил доктор Альфонсо Эрнандес-Ромиу (Alfonso Fernandez-Romieu), сотрудник факультета эпидемиологии Университета Эмори в Атланте. Он впервые решил подсчитать заболеваемость сахарным диабетом у ВИЧ-инфицированных взрослых американцев,

сравнив ее с остальным населением. Для анализа использовались данные «Проекта медицинского мониторинга» (Medical Monitoring Project, MMP) – общенационального репрезентативного исследования, включавшего данные о 8 610 ВИЧ-инфицированных. Для сравнения были взяты данные исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), где были представлены 5604 здоровых взрослых участника. Доктор Эрнандес-Ромиу сравнил заболеваемость диабета в обеих группах при помощи статистических регрессивных моделей с учетом других факторов риска. ВИЧ-инфицированные участники были преимущественно мужчины (73%), среди них насчитывалось 41% афроамериканцев, возраст превышал 45 лет, уровень образования и достаток – выше среднего по Америке. 25% страдали ожирением, еще 20% были положительны на гепатит С. В здоровой группе мужчин было до 50%, приблизительно 11% составляли афроамериканцы, средний возраст участников – 45 лет. Почти 60% имели высшее образование. Менее 2% участников были положительны на гепатит С. Сахарный диабет 2-го типа был диагностирован у 10,3% ВИЧ-инфицированных и только у 8,3% здоровых участников исследования. С учетом состава групп было подсчитано: заболеваемость сахарным диабетом при ВИЧ увеличивается на 3,8 – почти на 4%. По словам авторов, современная высокоэффективная антиретровирусная терапия позволяет ВИЧ-инфицированным доживать до почтенного возраста, однако в дальнейшем они более подвержены серьезным хроническим заболеваниям – это тема для будущих исследований [11].

Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) – метод терапии ВИЧ-инфекции (ВИЧ относят к семейству ретровирусов), состоящий в приеме трёх или четырёх препаратов. Благодаря ВААРТ большинство ВИЧ-инфицированных могут в настоящее время вести нормальный образ жизни. Согласно исследованию 2013 года, ожидаемая общая продолжительность жизни при ВААРТ (для жителей США и Канады, при начале терапии при уровне CD4-лимфоцитов выше 350 клеток/мм<sup>3</sup>), может составлять в некоторых группах до 70 лет.

По данным литературы, побочные эффекты АРВТ делят на т.н. «ранние» и «поздние». К «ранним» эффектам относят понос, тошнота, рвота, жажда, боль в животе, усталость, бессонница, выпадение волос, диспепсия. Иногда могут наблюдаться изменения в системе кроветворения, определяемые путем простейших исследований, например, общего анализа крови (уменьшение количества нейтрофилов, или нейтропения) или биохимических исследований (повышение уровня АЛТ, АСТ). Следует помнить, что все эти побочные явления могут быть кратковременными, а также то, что их возникновение ассоциируется не с АРТ в целом, а с приемом определенного препарата определенной группы (НИОТ, ИП). К «поздним» эффектам АРТ относят те нежелательные явления, которые могут возникать по прошествии многих месяцев или лет приема пре-

парата [20]. К наиболее серьезным из них относятся нарушения углеводного обмена (повышение уровня сахара в крови, вплоть до развития диабета) и изменения липидного (жирового) обмена. Эти изменения очень важно вовремя диагностировать, поскольку, в отличие от «ранних» эффектов, они могут оставаться незамеченными пациентом, и будучи нелечеными, увеличивать риск сердечно-сосудистых заболеваний, вплоть до инфаркта [6].

Нежелательный поздний эффект препаратов АРТ, такой как рост уровня сахара в крови, легко можно купировать на начальных стадиях, пока повышенным оказывается только уровень глюкозы натощак – с помощью диеты и изменения образа жизни [15]. Гораздо сложнее это сделать потом, когда нарушения углеводного обмена нарастают и доходит даже до развития у пациента диабета 2-го типа. В 4-недельном исследовании на 12 здоровых ВИЧ-негативных добровольцах, в котором оценивалось влияние индинавира на углеводный обмен, было выявлено повышение уровня глюкозы и уровня инсулина на фоне приёма препарата в дозе 800 мг 2 раза в день. Уровень глюкозы на момент начала исследования составил  $4,9 \pm 0,1$ , на конец  $5,2 \pm 0,2$  ммоль/л ( $p=0,05$ ), инсулина – соответственно  $61,7 \pm 12,2$  и  $83,9 \pm 12,2$  пмоль/л ( $p<0,05$ ), индекс инсулинорезистентности –  $1,9 \pm 0,3$  и  $2,8 \pm 0,5$  ( $p<0,05$ ), уровень глюкозы при глюкозотолерантном тесте через 2 часа после сахарной нагрузки –  $5,1 \pm 0,4$  и  $6,5 \pm 0,6$  ммоль/л ( $p<0,05$ ), уровень инсулина  $223,1 \pm 48,8$  и  $390,3 \pm 108,8$  пмоль/л ( $p=0,05$ ) [8].

При проведении дальнейших исследований было показано, что не все ИП приводят к нарушению транспорта глюкозы. Так, применение атазанавири не приводило к нарушению углеводного обмена. В ходе двойного слепого, рандомизированного, перекрёстного исследования на 30 здоровых добровольцах было выявлено, что на фоне применения атазанавири, в отличие от комбинации лопинавири/ритонавири, изменения углеводного обмена не развивались.

Нарушения углеводного обмена развиваются также при применении ННИОТ [3,12]. В ходе уже упоминавшегося выше исследования на 100 ВИЧ-инфицированных женщинах, 80% из которых получали ННИОТ, были выявлены достоверные различия по уровню инсулина натощак ( $81 \pm 8$  против  $45 \pm 2$  пмоль/л,  $p<0,05$ ), инсулина через 2 часа после сахарной нагрузки ( $496 \pm 47$  против  $267 \pm 22$  пмоль/л,  $p<0,05$ ) и глюкозы через 2 часа после сахарной нагрузки ( $6,88 \pm 0,22$  против  $5,72 \pm 0,17$  ммоль/л,  $p<0,05$ ), в то время различий по уровню глюкозы натощак получено не было ( $4,66 \pm 0,06$  43 против  $4,55 \pm 0,06$  ммоль/л) [16]. Но в ходе также уже упомянутого выше исследования, проведенного на 37 пациентах через 24 месяца после начала АРВТ, не было обнаружено различий по НОМА-индексу как в группе пациентов, получающих лопинавири/ритонавири + зидовудин/ламивудин, так и в группе пациентов, получающих лопинавири/ритонавири + невирапин [4,17].

В ходе исследования, проведенного на 30 ВИЧ-инфицированных детях, получающих АРВТ и 20 детях с естественным течением ВИЧ-инфекции (от 3

до 18 лет), также не обнаружено достоверных различий по уровню глюкозы, инсулина, проинсулина, С-пептида и индекса инсулинорезистентности [14].

Единственным антиретровирусным препаратом, при котором не развиваются нарушения углеводного обмена, считается невирапин, более того, по данным FDA, на фоне приема невирапина толерантность к глюкозе даже возрастает. Имеются также данные, что у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне применения невирапина снижается уровень инсулина в плазме крови [19,21].

Именно поэтому для пациентов, получающих АРТ-терапию, первостепенное значение имеет регулярный контроль показателей углеводного (уровень сахара в крови натощак) и липидного (уровень общего ХС и триглицеридов, а при необходимости – более расширенное исследование, т.н. липидограмма, глюкозотолерантный тест) обмена. В некоторых регионах, например, на африканском континенте, такие исследования рекомендуют в качестве рутинного скрининга для всех пациентов с ВИЧ-инфекцией как эффективное средство снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний [5,8].

По данным российских авторов, появление высокоактивной антиретровирусной терапии для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), привело не только к значительному улучшению выживаемости больных, но и к необходимости изучения новых патологических состояний, возникающих на фоне лечения данной инфекции, объединяемых понятием «метаболический синдром», а именно инсулинорезистентности, нарушений обмена глюкозы и липидов, структурно-функциональных нарушений в жировой ткани с формированием периферической липоатрофии, висцерального ожирения и др. Отдаленными последствиями этих процессов могут являться сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2-го типа [13,21].

Таким образом, широко распространенный СД нередко ассоциируется с ВИЧ-инфекцией, терапия которой подразумевает применение ИП и НИОТ, которые, негативно влияя на углеводный обмен, затрудняют процесс лечения сахарного диабета.

С увеличением продолжительности жизни больных с ВИЧ-инфекцией частота встречаемости СД при данной патологии увеличивается. В свою очередь использование препаратов при терапии ВИЧ-инфекции, таких как ИП и НИОТ, приводят к нарушению обмена углеводов, что способствует развитию СД 2-го типа. Если же ВИЧ-инфекция возникла на фоне СД, применение АРВТ усугубляет течение данной патологии.

#### Литература

1. Алиева А.В., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. Эпидемиология сахарного диабета и предиабета в Узбекистане: результаты скрининга // Журн. теорет. и клин. медицины. – 2017. – №2. – С. 58-61.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2013. – 187 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремниевская В.М. Полноценная жизнь при диабете. – М., 2014. – С. 102-110.
4. Белякова Н.А., Руденко Е.В., Михайлова Д.Г. Состояние иммунной системы у больных сахарным диабетом 2 типа // Лечащий врач. – 2014. – Вып. 3. – С. 64-68.

5. Глухов Н.В., Чубриева С.Ю., Рассохин В.В. Инфекционные болезни. – СПб, 2015. – С. 378-381.
6. Гулинская, О.В. Цыркунов В.М. Инсулинорезистентность у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Современные проблемы инфекционной патологии человека. – Минск, 2016. – С. 75-78.
7. Дибиров М.Д. Черкезов Д.И. Манушарова Р.А. Сахарный диабет и иммунная система // Рос. мед. журн. – 2015. – Вып. 10. – С. 7-17.
8. Кристина Х.Р., Юрген К.Р. ВИЧ 2014/2015. – Берлин, 2015. – 917 с.
9. Леви Д.Э. ВИЧ и патогенез СПИДа/ Перевод 3-го издания. – М.: Научный Мир, 2010. – 736 с.
10. Малый В.П. СПИД: Новейший медицинский справочник. – М.: Эксмо, 2009. – 672 с.
11. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Нац. руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 608 с.
12. Рахимова Г.Н. Стандарты по ведению и лечению сахарного диабета 1-го и 2-го типа. – Ташкент, 2018. – С. 4-10.
13. Стаценко М.Е., Косицына А.Ф., Туркина С.В. Сахарный диабет: Учеб.-метод. пособие. – М., 2015. – Вып. 1. – 67с.
14. Хафисова О.О. Влияние метформина на формирование устойчивого вирусологического ответа // Вестн. РУДН. – 2011. – Вып. 2. – С. 48-57.
15. Чукаева И.И., Кравченко А.В. Инсулиноterapia больных сахарным диабетом 2 типа // Рос. мед. журн. – 2014. – Вып. 2. – С. 24-26.
16. Alter G., Heckerman D., Schneidewind A. et al. HIV-1 adaptation to NK-cell-mediated immune pressure // Nature. – 2014. – Vol. 3. – P. 76-79.
17. Alter G., Suscovich T.J., Teigen N. et al. Single-stranded RNA derived from HIV-1 serves as a potent activator of NK cells // Medicine. – 2013. – Vol. 3. – P. 12-23.
18. Bushman F.D., Nabel G.J., Swanstrom R. (Editors). HIV: From biology to prevention and treatment // Cold Spring Harbor. – N. Y., 2012. – P. 32-34.
19. Harrison S.A. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. // Hepatology. – 2012. – Vol. 43. – P. 11-68.
20. Kawaguchi T. Causal relationship between hepatitis C virus core and the development of type 2 diabetes mellitus in a hepatitis C virus hyperendemic area: a pilot study // Int. J. Mol. Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 49-61.
21. Khalili M., Lim J.W., Bass N. et al. New onset diabetes mellitus after liver transplantation: the critical role of hepatitis C and HIV infection // Liver Transp. – 2013. – Vol. 10. – P. 349-355.

#### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Шагазатова Б.Х., Мирхайдарова Ф.С., Артикова Д.М., Ахмедова Ф.Ш., Кудратова Н.А.

*Сахарный диабет, рост которого неуклонно прогрессирует, остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. В связи со сниженным иммунитетом у больных сахарным диабетом чрезвычайно высок риск присоединения таких инфекций как туберкулез, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ. С увеличением продолжительности жизни больных с ВИЧ-инфекцией частота встречаемости сахарного диабета при данной патологии увеличивается, что диктует необходимость ведения этих больных специалистами совместно.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ВИЧ, гипергликемия, антиретровирусная терапия.

