

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(19) ВУ (11) 21193

(13) С1

(46) 2017.08.30

(51) МПК

A 61B 10/00 (2006.01)

G 01N 33/49 (2006.01)

(54)

СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТА С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

(21) Номер заявки: а 20140447

(22) 2014.08.18

(43) 2016.04.30

(71) Заявители: Гулинская Ольга Викторовна; Цыркунов Владимир Максимович (ВУ)

(72) Авторы: Гулинская Ольга Викторовна; Цыркунов Владимир Максимович (ВУ)

(73) Патентообладатели: Гулинская Ольга Викторовна; Цыркунов Владимир Максимович (ВУ)

(56) NAING C. et al. World J. Gastroenterol., 2012. - V.18. - Is.14. - P.1642-1651.

МЕНТА S.H. et al. Annals of Internal Medicine. - 2000. - V. 133. - No. 8. - P. 592-599.

МЕНТА S.H. et al. Hepatology. - 2003. - V. 38. - No. 1. - P. 50-56.

RYU J.K. et al. The Korean Journal of Internal Medicine. - 2001. - V. 16. - No. 1. - P. 18-23.

(57)

Способ прогнозирования развития сахарного диабета 2 типа у пациента с хроническим гепатитом С, заключающийся в том, что в сыворотке крови определяют уровень С-пептида и уровень специфических аутоантител к инсулину (IAA) и при значении уровня С-пептида более 2,21 нг/мл и значении уровня IAA более 1,41 прогнозируют развитие сахарного диабета 2 типа.

Изобретение относится к области медицины, а именно к эндокринологии и инфекционной гепатологии, и может использоваться для прогнозирования нарушений углеводного обмена и развития сахарного диабета (СД) при хроническом гепатите С (ХГС).

В настоящее время наблюдается рост заболеваемости СД во всем мире. Самым эффективным и экономичным направлением в диабетологии считают профилактику заболевания. Первичная профилактика предполагает формирование групп риска СД с использованием молекулярно-генетических маркеров заболевания и меры предупреждения развития болезни. Применение разработанного способа обеспечит выявление лиц с высоким риском развития СД для того, чтобы осуществить мероприятия по профилактике развития данной патологии.

Известны рандомизированные клинические исследования, которые доказали клиническую и экономическую эффективность скрининга СД [1, 2, 3].

В настоящее время к основным факторам риска развития СД 2 типа относятся лица старше 45 лет, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², диабет у родственников 1 степени родства, низкая физическая активность, рождение ребенка весом более 4 кг или гестационный СД, уровень артериального давления (АД) свыше 140/90 мм рт.ст., уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 0,9 ммоль/л и уровень

триглицеридов (ТГ) более 2,82 ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе или нарушенная гликемия натощак, наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям [4].

Однако, несмотря на достаточно четко очерченные факторы риска, у 35 % пациентов СД 2 типа остается не диагностированным, а приведенные факторы риска требуют коррекции в различных группах населения и у пациентов с разными нозологическими формами заболеваний (ожирение, метаболический синдром, поражения печени и другие) [5, 6].

К патологии, имеющей наиболее высокий риск развития СД, относятся хронические диффузные поражения печени, в частности ХГС, прогрессирование которого предопределяет нарушения углеводного обмена, особенно при развитии фиброза/цирроза печени.

В связи с этим требуются простые, доступные малоинвазивные методы для обследования пациентов с высоким риском развития СД 2 типа.

Известен способ неинвазивного определения нарушений углеводного обмена, включающий измерение систолического и диастолического АД последовательно на левой и правой руках пациента, отличающийся тем, что систолическое и диастолическое АД измеряют натощак и после приема пищи, рассчитывают содержание глюкозы в крови в ммоль/л натощак (Р) и после приема пищи (Р1) по формулам: $P = 0,37 * E^{1,65 * K}$, где Е - постоянная, $E = 2,71828$, $P1 = 0,65 * E^{1,5 * K1}$, где Е - постоянная, $E = 2,71828$, К и К1 - коэффициенты корреляции, которые определяют как отношение среднеарифметического значения систолического АД к среднеарифметическому значению диастолического АД, измеренных на обеих руках пациента натощак (К) и после приема пищи (К1), а нарушение углеводного обмена определяют по данным сравнения полученных показателей Р и Р1 с критериями компенсации СД [7].

Недостатком данного способа является необходимость большого количества измерений, сложность в проведении математических расчетов, отсутствие четких указаний на дифференцировку пациентов с учетом стадии артериальной гипертензии, отсутствие специфичности и возможного влияния на показатели АД сопутствующих болезней.

Известен способ прогнозирования развития СД 2 типа у пациентов с метаболическим синдромом, у которых рассчитывают коэффициент метаболической дислипидемии в виде отношения $(ТГ + ХС ЛПНП) / ХС ЛПВП$ и антропометрический коэффициент в виде отношения индекса массы тела (ИМТ)/объем талии (ОТ)/объем бедер (ОБ). При значении антропометрического коэффициента менее 37,9 кг/м² и коэффициента метаболической дислипидемии более 9,2 у.е. прогнозируют максимальный риск развития СД 2 типа [8].

Недостатком данного способа является низкая специфичность предложенного теста, основанного только на показателях, отвечающих за нарушение жирового обмена, но не учитывающих нарушения углеводного обмена, что более характерно для прогнозирования СД.

Из просмотра доступной литературы нам не удалось обнаружить источник, который мог бы служить прототипом заявляемого изобретения.

Задача изобретения - разработать объективный высокоинформативный способ прогнозирования развития СД 2 типа при ХГС, обладающий высокой точностью.

Поставленная задача решается путем определения в сыворотке крови у пациента с ХГС уровня С-пептида и уровня специфических аутоантител к инсулину (IAA), и при значении уровня С-пептида более 2,21 нг/мл и значении уровня IAA более 1,41 прогнозируют развитие сахарного диабета 2 типа.

Способ осуществляют следующим образом. При постановке на диспансерный учет пациента с ХГС с нормальным исходным уровнем гликемии натощак (и далее 2 раза в год) в сыворотке крови методом ИФА определяют уровень IAA и концентрацию С-пептида независимо от уровня гликемии. При выявлении IAA в сыворотке крови более 1,41 и С-пептида выше 2,21 нг/мл прогнозируют развитие СД 2 типа у данного пациента.

Для доказательства эффективности осуществления способа нами обследовано 169 пациентов, составивших 4 группы: 1 группа - 53 пациента с СД 2 типа; 2 группа - 65 пациен-

тов с ХГС; 3 группа - 51 пациент с сочетанной патологией в виде СД и ХГС. Контрольная (4 группа) была представлена 20 здоровыми лицами, не имеющими в анамнезе и при скрининговом обследовании патологии печени, маркеров вирусных гепатитов и признаков поражения поджелудочной железы. Средний возраст всех обследованных составил от 47 до 53 лет (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика обследуемых пациентов по возрасту и полу (M ± SD, %)

Показатели	1 группа, n = 53	2 группа, n = 65	3 группа, n = 51	4 группа, n = 20
Мужчины	32 (60,4 %)	42 (64,6 %)	28 (54,9 %)	12 (60,0 %)
Женщины	21 (39,6 %)	23 (35,4 %)	23 (45,1 %)	8 (40,0 %)
Возраст	52,7±13,3*	47,1±12,7**	53,1±10,9	49,9±10,3

Примечание: * - достоверные различия между 1 и 2 группами ($p < 0,05$); ** - между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

У всех пациентов с СД 2 типа был проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания, выполнены общеклинические лабораторные исследования, включая определение уровня глюкозы натощак и через 2 ч после еды, подтвердившие диагноз СД. Для оценки избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела по формуле Кетле: $ИМТ = \text{масса тела} / \text{рост} \text{ (кг/м)}$. Для уточнения степени компенсации углеводного обмена определяли уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), а для дифференцировки типа СД - уровень сывороточного инсулина и С-пептида. Для диагностики начальных стадий СД, его дебюта или стертых клинических форм у пациентов с ХГС в сыворотке крови определялся уровень аутоантител против антигенов инсулина (IAA) методом высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА). У всех пациентов с СД 2 типа стаж болезни не превышал 15 лет.

Во 2 и 3 группы наблюдения были включены пациенты со стажем ХГС не более 15 лет, без наличия цирроза (IV стадии фиброза печени). Диагноз ХГС был подтвержден наличием у всех пациентов общепринятых молекулярно-генетических (РНК HCV, генотип, вирусная нагрузка), иммунологических (anti-HCV), морфологических (активность и стадия гепатита, у ряда пациентов) и клиничко-биохимических маркеров инфекционного процесса, обусловленного HCV-инфекцией.

При оценке функционального состояния печени и поджелудочной железы по основным показателям, характеризующим состояние углеводного обмена, было установлено, что у пациентов 1 и 3 групп были достоверно выше показатели уровня глюкозы, С-пептида и аутоантител против антигенов инсулина по сравнению с 2 группой и контролем (табл. 2).

Таблица 2

Основные показатели углеводного обмена у пациентов в исследуемых группах (M ± SD)

Показатели	1 группа, n = 53	2 группа, n = 65	3 группа, n = 51	4 группа, n = 20
Глюкоза, ммоль/л	7,2±1,43*	4,9±0,45	7,5±1,54***	4,4±0,39
С-пептид, нг/мл	2,1±1,07*	1,1±0,81	1,7±0,71***	1,1±0,26
Инсулин, мк МЕ/мл	27,9±15,41*	22,4± 11,43**	17,2±10,55	7,5±1,35
IAA, абс. вел.	1,6±0,62*	1,0±0,51**	1,2±0,67**	0,6±0,16

Примечание: IAA - аутоантитела против антигенов инсулина; * - достоверные различия между 1 и 2; 1 и 4 группами ($p < 0,05$); ** - достоверные различия между 1 и 3; 2 и 4 группами ($p < 0,05$); *** - между 2 и 3 группами ($p < 0,05$).

Однако у 13 из 65 пациентов 2 группы (ХГС) установлено увеличение IAA более 1,41. При определении уровня С-пептида у этих же 13 пациентов с повышенным уровнем IAA более 1,41 установлено, что:

у 8 пациентов с показателем IAA более 1,41 уровень С-пептида был $\leq 2,20$ нг/мл. Пациентов наблюдали в течение 5 лет, ни один из них не заболел СД 2 типа;

у 5 пациентов с показателем IAA более 1,41, уровень С-пептида был более 2,21 нг/мл, что свидетельствовало о гиперинсулинизме и инсулинорезистентности. При динамическом наблюдении в течение 5 лет развился СД 2 типа.

Проверка на нормальность распределения оцениваемых показателей проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка W. Сравнение описательных характеристик между группами обследованных проводилось с помощью t-теста (теста Стьюдента) и с помощью U-критерия Манна-Уитни. Значения приведены как среднее значение $M \pm$ стандартное отклонение (SD). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.0. Анализ характеристической кривой (ROC - curve, receiver - operating characteristic curve) показал, что у пациентов с ХГС уровень IAA более 1,41 является точкой разделения, позволяющей прогнозировать развитие СД. Прогностическая ценность теста выявления СД у пациентов с ХГС по уровню IAA более 1,41 составляет 80 % и чувствительность теста по характеристической кривой составляет 55 % (фиг. 1).

Для более убедительной доказательности применения способа на практике приводим абсолютные данные по содержанию IAA и С-пептида у каждого конкретного пациента с ХГС (табл. 3).

Таблица 3

Показатели уровня IAA более 1,41 и уровень С-пептида в сыворотке крови у пациентов 2 группы с ХГС

Пациент	IAA, абс. вел.	С-пептид, нг/мл	Прогноз СД
1	1,409	2,85	положительный
2	1,540	0,21	отсутствует
3	1,555	0,44	отсутствует
4	1,561	1,24	отсутствует
5	1,622	2,38	положительный
6	1,631	1,28	отсутствует
7	1,964	0,24	отсутствует
8	2,010	0,67	отсутствует
9	2,071	2,47	положительный
10	2,113	2,42	положительный
11	2,152	0,43	отсутствует
12	2,280	2,66	положительный
13	2,662	0,32	отсутствует

Таким образом, у пациентов с ХГС (без наличия признаков цирроза) повышение уровня IAA более 1,41 и одновременно С-пептида в сыворотке крови больше 2,21 нг/мл позволяет прогнозировать развитие СД 2 типа.

На фиг. 1 показана ROC - кривая распределения уровня IAA.

Приводим примеры конкретных наблюдений.

Пример 1.

Пациентка Д., жен., 57 лет, РНК HCV (+), стаж ХГС 2 года. Показатели АсАТ 175 ммоль/ч.л, АлАТ 144 ммоль/ч.л, глюкоза крови натощак 5,1 ммоль/л, С-пептид 2,66 нг/мл, уровень IAA 2,280. Заключение: прогнозируется СД. Через 5 лет (при стаже ХГС 7 лет) установлен диагноз СД 2 типа.

Пример 2.

Пациент Щ., муж., 44 года, РНК HCV (+), стаж ХГС 2 года. Показатели АсАТ 126 ммоль/ч.л, АлАТ 167 ммоль/ч.л, глюкоза крови натощак 5,2 ммоль/л, С-пептид

2,85 нг/мл, уровень IAA 1,492. Заключение: прогнозируется СД. Через 4 года (при стаже ХГС 6 лет) развился СД 2 типа.

Пример 3.

Пациентка Б., жен., 44 года, РНК HCV (+), стаж ХГС 4 года. Показатели АсАТ 100 ммоль/ч.л, АлАТ 127 ммоль/ч.л, глюкоза крови натощак 4,8 ммоль/л, С-пептид 1,01 нг/мл, уровень IAA 1,313. Заключение: развитие СД не прогнозируется. В настоящий момент (стаж ХГС 8 лет) нет данных за диабет.

Таким образом, контроль за диагностическим уровнем специфических IAA у пациентов с ХГС в процессе их диспансерного наблюдения является дополнительным прогностическим критерием развития СД 2 типа на ранних стадиях.

Преимущество изобретения заключается в раннем прогнозировании развития СД 2 типа у пациентов с ХГС, что позволит проводить профилактику, своевременно выявлять заболевание и назначать патогенетическое лечение на раннем этапе и значительно повысит качество жизни пациентов.

Источники информации:

1. Marshall K. The folly of population screening for type 2 diabetes // CMAJ. - 1999. - V. 160. - P.1592-1593.
2. Gerstein H., Meltzer S. Preventive medicine in people at high risk for chronic disease: the value of identifying and treating diabetes // CMAJ. - 1999. - V. 160. - P. 1593-1595.
3. Mahon J. Direct and indirect randomized trials of screening: the A's and D's of evidence-based clinical practice guidelines // CMAJ. - 2000. - V. 162. - P. 1002-1004.
4. American Diabetes Association. Screening for Diabetes. Diabetes Care. - 2002. - V. 25. - P. 21-24.
5. Leiter L., Batt A., Belanger A. et al. Diabetes Screening in Canada (DIASCAN) Study. Prevalence of undiagnosed diabetes and glucose intolerance in family physician offices // Diabetes Care. - 2001. - V. 24. - P. 1038-1043.
6. Lorenzo C., Okoloise M., Williams K. et al. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes // Diabetes Care. - 2003. - V. 26. - P. 3153-3159.
7. Патент РФ 2198586, 2003.
8. Патент РФ 2264170, 2005.

