

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.379-008.64-02:[577.175.722:616.36-002.2]-07-08

**ГУЛИНСКАЯ**  
**Ольга Викторовна**

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ:  
ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.02 – эндокринология

Минск 2015

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный  
руководитель:**

**Цыркунов Владимир Максимович,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой инфекционных болезней учреждения  
образования «Гродненский государственный  
медицинский университет»

**Официальные  
оппоненты:**

**Шепелькевич Алла Петровна,**  
доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры эндокринологии учреждения образования  
«Белорусский государственный медицинский  
университет»

**Коломиец Наталья Дмитриевна,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой эпидемиологии и микробиологии  
государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия  
последипломного образования»

**Оппонирующая  
организация:**

учреждение образования «Гомельский  
государственный медицинский университет»

Защита состоится 23 декабря 2015 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Телефон ученого секретаря + 375 17 272-55-98, e-mail: rector@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Автореферат разослан « 18 » ноября 2015 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций  
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является актуальной медико-социальной проблемой для большинства стран мира. По прогнозам Международной диабетической федерации, при нынешних темпах роста к 2035 г. количество пациентов с СД увеличится на 55% и достигнет 592 млн человек – 9,9% населения планеты. Среди пациентов с СД 90-95% составляют пациенты с СД 2-го типа [Холодова Е. А., 2011; Мохорт Т. В., 2013; Дедов И. И., 2015].

В Республике Беларусь в 2014 г. число пациентов с СД увеличилось на 15,5 тыс. человек, достигнув на начало 2015 г. около 270 тыс. человек, что составляет 3,3% жителей страны, среди которых у 93% установлен диагноз СД 2-го типа. Каждый год темп прироста пациентов с впервые выявленным СД составляет 6-10% [Шепелькевич А. П., 2015].

НСV-инфекция является одной из самых распространенных инфекций человека, представляет собой вирусную пандемию, в 5 раз превышающую распространенность ВИЧ-инфекции [Майер К. П., 2009; Онищенко Г. Г., 2014]. В Республике Беларусь вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы около 1,4% населения [Цыркунов В. М., 2012; Мицура В. М., Жаворонок С. В., 2014].

Распространенность СД 2-го типа у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), протекающим без цирроза печени, колеблется от 4,9 до 33% [Слободина О. В., Калинин А. Л., Жаворонок С. В., 2001; Huang J. F., 2007; Harrison S. A., 2008]. Согласно данным Третьего национального исследования состояния здоровья и питания (NHANES III), для пациентов в возрасте старше 40 лет, инфицированных ВГС, зарегистрирован в 3 раза более высокий риск развития СД 2-го типа [Shaheen M. et al., 2007].

Сведения о состоянии аминокислотного пула у пациентов с СД 2-го типа и ХГС неоднозначны. При снижении функции печени основные изменения связаны со снижением уровня аминокислот (АК) с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ: лейцин, изолейцин, валин) и повышением уровня ароматических АК (ААК) – фенилаланина, триптофана и тирозина, имеющих общие транспортные пути на уровне гематоэнцефалического барьера [Nagao Y. et al., 2012; Tajiri K., 2013]. Несмотря на большой объем данных о состоянии метаболизма АК, существует дефицит информации о нарушении пула АК у пациентов с сочетанием СД 2-го типа и ХГС.

В патоморфогенезе СД 2-го типа и ХГС важное значение имеет динамика нарушений метаболического характера, проявляющаяся биохимическими сдвигами в углеводном, белковом, жировом обмене и морфологическими изменениями в органах-мишенях (поджелудочной железе и печени), что влияет на течение и исходы обеих патологий. Приведенные факты и стали обоснованием для проведения настоящего исследования.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с научными программами и темами

Научное направление исследования соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006-2010 гг., п. 4 «Разработка новых лечебных диагностических, профилактических и реабилитационных технологий, приборов и изделий медицинского назначения, лекарственных, иммунологических препаратов, клеточных и молекулярно-биологических технологий», подпункту «Новые технологии профилактики, диагностики, лечения и реабилитации» и научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 гг. «Медицина, медицинская техника и технологии, фармацевция», п. 20 «Профилактика заболеваний», подпункту «Критические технологии: профилактика, эпидемиология и мониторинг неинфекционных и инфекционных заболеваний», п. 21 «Диагностика и лечение заболеваний», подпункту «Диагностика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний».

Работа выполнена в рамках плановых научно-исследовательских работ учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ») по теме: «Разработка и внедрение методов диагностики, прогнозирования исходов и совершенствование терапии ВИЧ-инфекции и болезней печени различного происхождения» (2008-2012 гг., государственная регистрация № 2008371 от 12.03.2008 г.) и «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения социально-значимых инфекционных болезней» (2013-2017 гг., государственная регистрация № 20130881 от 10.06.2013 г.).

### Цель и задачи исследования

**Цель исследования:** установить особенности развития инсулинорезистентности (ИР) и СД 2-го типа при ХГС.

### Задачи исследования:

1. Выявить частоту распространения HCV-инфекции и изменения биохимических маркеров повреждения печени у пациентов с СД 2-го типа.
2. Определить частоту и характер нарушений углеводного обмена и разработать алгоритм диагностики и коррекции ИР при ХГС.
3. Установить особенности нарушений аминокислотного пула крови у пациентов с СД 2-го типа и ХГС.
4. Выявить характер морфологических изменений в печени у пациентов с СД 2-го типа и ХГС.

**Объект исследования:** пациенты с СД 2-го типа, ХГС, комбинированной патологией (СД 2-го типа и ХГС), а также практически здоровые лица.

**Предмет исследования:** нарушения углеводного обмена, ИР, изменения функционального состояния печени и аминокислотного пула плазмы крови, морфологические изменения в печени при комбинированной патологии.

### **Научная новизна**

Выявлен низкий показатель охвата (не более 10%) скрининговым обследованием на маркеры ВГС (анти-НСV) и высокий уровень инфицирования (свыше 13-16%) ВГС пациентов с СД 2-го типа, находящихся в эндокринологическом отделении, что необходимо учитывать при внесении изменений в нормативные документы, направленные на профилактику и организацию санэпиднадзора за НCV-инфекцией среди угрожаемых контингентов.

Развитие гиперинсулинемии и ИР у пациентов с ХГС является ответной реакцией инсулярного аппарата поджелудочной железы (ПЖЖ) на прямое и опосредованное действие ВГС с последующим развитием специфического варианта СД вирусного и метаболического происхождения.

Установлено, что математические модели оценки ИР (НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell и индекс по F. Caro) позволяют диагностировать ИР у пациентов с ХГС и обосновать коррекцию данного состояния на раннем этапе развития нарушений углеводного обмена.

Доказано, что для пациентов с СД 2-го типа характерен дисбаланс аминокислотного пула, характеризующийся гипераминоацидемией за счет увеличения концентрации гликогенных и кетогенных АК, способствующий дисрегуляции гомеостаза глюкозы. При ХГС установлено повышение содержания ароматических АК, создающее предпосылки к развитию печеночной энцефалопатии. При комбинации СД 2-го типа и ХГС выявлена гипоаминоацидемия, преимущественно за счет снижения уровня незаменимых АК и уменьшения концентрации АРУЦ, что может быть основанием для коррекции данного состояния.

Установлено, что при комбинированной патологии (СД 2-го типа и ХГС) фиброз в печени более выражен и формируется в более короткие сроки, чем при изолированном течении ХГС.

### **Практическая значимость**

Высокая частота инфицирования ВГС, повышение активности органоспецифических маркеров воспаления в печени (АлАТ, АсАТ) и низкий охват скрининговым обследованием пациентов с СД 2-го типа на маркеры вирусных гепатитов, необходимо учесть при разработке нормативно-правовых актов, направленных на своевременную диагностику, лечение и профилактику парентеральных вирусных гепатитов, включив их в перечень лиц, подлежащих обследованию на HBsAg и anti-НСV.

С целью выявления групп риска и ранней диагностики СД 2-го типа у пациентов с ХГС необходимо применение математических моделей оценки ИР: НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell и индекса по F. Caro.

Выявленный дисбаланс в аминокислотном пуле при комбинированной патологии (СД 2-го типа и ХГС) обосновывает целесообразность применения в комплексной терапии данных заболеваний отечественных препаратов обогащенных незаменимыми АК.

Установленное в более короткие сроки формирование фиброза в печени и его выраженность у пациентов с комбинированной патологией (СД 2-го типа и ХГС) обосновывает раннее проведение морфологического изучения биоптатов печени, необходимое для определения степени активности и стадии хронизации патологического процесса, уточнения роли вирусной инфекции и для определения дальнейшей тактики лечения.

В клиническую практику внедрен «Алгоритм диагностики и коррекции инсулинорезистентности у пациентов с хроническим гепатитом С», позволяющий на ранних стадиях диагностировать ИР у пациентов с ХГС и обосновать дифференцированные схемы лечения.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Пациенты с СД 2-го типа представляют группу риска по HCV-инфекции, частота встречаемости которой у них превышает 10%. Значительная частота выявления маркеров HCV-инфекции и гиперферментемий – аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), – особенно среди пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, предполагает активное участие ВГС в манифестации нарушений углеводного обмена. У каждого четвертого (свыше 25%) пациента с СД 2-го типа, имеющего увеличение активности органоспецифических ферментов выше допустимой нормы, причина патологии печени и диагноз не уточняются. При увеличении длительности СД 2-го типа у пациентов с ХГС происходит снижение активности органоспецифических ферментов, преимущественно АсАТ, косвенно свидетельствующее о фиброзообразовании в печени.

2. Существующие математические модели оценки ИР (НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell и индекс по F. Caro) позволяют на раннем этапе диагностировать ИР у пациентов с ХГС и проводить коррекцию нарушений углеводного обмена. Гиперинсулинемия и ИР у пациентов с ХГС являются внепеченочными проявлениями HCV-инфекции и реакцией инсулярного аппарата поджелудочной железы на прямое (снижение НОМА- $\beta$ -cell в первые 5 лет) и опосредованное (повышение НОМА-IR, снижение индекса по F. Caro) повреждение ВГС. При прогрессировании патологического процесса в печени (увеличение АсАТ и АлАТ более 2-х норм, снижение коэффициента де Ритиса) происходит нарастание ИР (по индексам НОМА-IR и F. Caro).

3. У пациентов с СД 2-го типа дисбаланс аминокислотного пула характеризуется гипераминоацидезией за счет увеличения концентрации гликогенных АК (аланина, аспартата и пролина) и кетогенных АК (лейцина, изолейцина, лизина), указывающей на торможение биосинтеза белка и способствующей дисрегуляции гомеостаза глюкозы. При ХГС повышение содержания ароматических АК (фенилаланина и тирозина) создает предпосылки к развитию печеночной энцефалопатии. При СД 2-го типа и ХГС наличие гипоаминоацидемии является основанием для применения аминозолей, обогащенных незаменимыми АК.

4. Для комбинации СД 2-го типа и ХГС в печени характерны более выраженные признаки жировой дистрофии, некрозов гепатоцитов, поражение желчевыводящих протоков, распространенности воспалительного инфильтрата и фиброза, чем при изолированном поражении. Обменные нарушения в печени у пациентов с СД 2-го типа и ХГС потенцируют активность инфекционного и неинфекционного процесса и способствуют более выраженному и ускоренному формированию фиброза в печени.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Личное участие автора состояло в постановке цели и задач исследования, выборе объекта, предмета и методов исследования при консультативной помощи научного руководителя.

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Клинические и диагностические исследования проводились на базах УО «ГрГМУ»: научно-исследовательской части (НИЧ), 1-й кафедры внутренних болезней, кафедры инфекционных болезней; на клинических базах: учреждения здравоохранения «Гродненская областная клиническая больница» (УЗ «ГОКБ») и учреждения здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГОИКБ»).

Диссертантом отобраны 169 пациентов, проведено формирование групп и обследование пациентов, клиническое ведение пациентов в стационарах, их динамическое наблюдение. Самостоятельно проводилась подготовка и транспортировка биоматериалов для последующего анализа. Диссертант принимала непосредственное участие в определении аутоантител к антигенам инсулина и содержания аминокислот в плазме крови на базе НИЧ ГрГМУ. Проведение исследований одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «ГрГМУ», протокол № 3 от 13.04.2011 г.

Статистическая обработка проведена с помощью программ STATISTICA 10.0 и Excel 2010, анализ и интерпретация полученных результатов осуществлялись автором самостоятельно. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические

рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя.

По материалам диссертационного исследования опубликованы статьи в журналах, сборниках и материалах конференций, тезисы, в которых отражена роль вирусов в формировании нарушений углеводного обмена и частота инфицирования пациентов с СД 2-го типа ВГС [2, 10, 15, 16] – вклад соискателя 80%; взаимосвязь между СД 2-го типа и ХГС [8, 18, 19, 20] – вклад соискателя 90%; изменения показателей ИР у пациентов с СД 2-го типа и ХГС [1, 10, 21] – вклад соискателя 80%; особенности нарушения и коррекции углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа и ХГС [3, 6, 7, 9] – вклад соискателя 80%; характеристика аминокислотного дисбаланса у пациентов с СД 2-го типа, ХГС и при комбинированном поражении [4, 11, 13, 14, 17] – вклад соискателя 75%; морфологические изменения в печени и поджелудочной железе у пациентов с СД 2-го типа и ХГС [5, 12] – вклад соискателя 75%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в проведении отдельных исследований.

Разработана инструкция по применению «Алгоритм диагностики и коррекции инсулинорезистентности у пациентов с хроническим гепатитом С» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 098-0914 от 27.11.2014 г.) [22].

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на научных конференциях и симпозиумах: «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 22 декабря 2010 г.; Гродно, 15 декабря 2011 г.; Гродно, 27 января 2015 г.); конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Д. А. Маслакова (Гродно, 19-20 апреля 2012 г.); International Congress of Young Medical Scientists (Poznan, Poland, 11-12<sup>th</sup> May 2012); 9<sup>th</sup> Warsaw International Medical Congress of Young Scientists (Warsaw, Poland, 9-12<sup>th</sup> May 2013); 10<sup>th</sup> International Symposium of Belarussian Hepatologists «Current Issues of Hepatology» (Grodno, Belarus, 26-27<sup>th</sup> September 2013); I Международном симпозиуме «Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия» (Гродно, Республика Беларусь, 23-25 октября 2013 г.); 6-м съезде инфекционистов Республики Беларусь (Витебск, 29-30 мая 2014 г.).

Результаты работы использованы при разработке 1 инструкции по применению. Получено 7 актов внедрения в лечебную практику и учебный процесс в УЗ «ГОИКБ», УЗ «Витебская областная инфекционная клиническая больница», УЗ «Волковысская и Слонимская центральные районные больницы», УО «ГрГМУ» и УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».



### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликована 21 печатная работа общим объемом 3,99 авторских листа (208302 печатных знака). Из опубликованных работ 5 статей в рецензируемых научных журналах в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 1,97 авторских листа (124242 печатных знака); 9 статей в сборниках, материалах республиканских и международных научно-практических конференций объемом 1,51 авторских листа (63997 печатных знаков); 7 тезисов в сборниках международных и республиканских конференций общим объемом 0,51 авторских листа (20063 печатных знака). Без соавторов опубликовано 7 печатных работ (3 статьи в сборниках и 4 тезиса) объемом 1,24 авторских листа; 1 инструкция по применению.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка и 2 приложений. Полный объем диссертации составляет 122 страницы компьютерного текста, содержит 15 рисунков, 27 таблиц и 2 приложения (объемом 8 страниц). Библиографический список включает 291 источник (на русском языке – 74, на иностранном языке – 217), 21 публикацию автора, 1 инструкцию по применению.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный (сплошная выборка) анализ 3209 историй болезни (2006-2009 гг.) и проспективный анализ 4499 историй болезни пациентов с СД 2-го типа эндокринологического отделения УЗ «ГОКБ» за 2010-2014 гг.

Проспективное контролируемое клиническое исследование выполнено открытым методом у 169 пациентов, ознакомленных с протоколом исследования, и у 20 здоровых добровольцев (информированное согласие утверждено комитетом по биоэтике ГрГМУ, протокол № 1 от 13.04.2011 г.).

Когорта пациентов была разделена на следующие исследовательские группы: 1-я группа – СД 2-го типа без признаков поражения печени (n=53); 2-я группа – ХГС без признаков цирроза печени и нарушений углеводного обмена (n=65); 3-я группа – сочетание СД 2-го типа и ХГС (n=51); 4-я группа (контрольная) – 20 человек без нарушений углеводного обмена и ХГС.

Основные критерии включения в исследование: установленный диагноз СД 2-го типа (критерии ВОЗ 1999 г.), длительность СД 2-го типа и ХГС не более 15 лет, возраст от 30 до 70 лет; ХГС с наличием анти-НСV+, РНК НCV+, 1-го генотипа, без признаков цирроза печени.

Критерии исключения: длительность ХГС и/или СД 2-го типа более 15 лет, возраст пациентов младше 30 лет или старше 70 лет, СД 1-го типа, наличие кетоацидоза, диабетической нефропатии (ДН) 4-5-й стадии, хронической болезни почек (ХБП) 4-5-й стадии, цирроза печени, аутоиммунных и острых воспалительных заболеваний, тяжелой сопутствующей патологии, злоупотребление алкоголем, коэффициент де Ритиса более 2-х, отказ пациента от исследования.

Степень компенсации углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы капиллярной крови фотометрическим глюкозооксидазным методом (набор «Анализ Мед», Беларусь); уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), набор Bio systems S.A., Spain; уровню сывороточного инсулина (набор DRG<sup>®</sup> Insulin EIA-2935, США) и С-пептида (набор DRG<sup>®</sup> C-Peptide EIA-1293, США).

Для оценки аутоиммунного компонента определялся уровень специфических аутоантител против антигенов инсулина (IAA) с применением набора DRG<sup>®</sup> IAA EIA-1593, США.

Аминокислотный пул плазмы крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью хроматографической системы Agilent 1100, США.

Для уточнения этиологии вирусного поражения печени производили выделение РНК НCV из плазмы крови, определяли вирусную нагрузку и генотип ВГС методом ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов ПЦР (набор АмплиСенс<sup>®</sup> ВГС-генотип, Россия).

Ультразвуковое исследование печени выполнялось на аппаратах «Aloka SSD-2000» и «Toshiba SSA-790A», Япония.

Для биопсии печени использовали набор (игла Менгини, шприц и скальпель) фирмы «B. Braun» и Set Menghini liver biopsy Fterylab S.p.A., Italy.

Данные обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Сравнение показателей групп проводилось с помощью t-теста (теста Стьюдента) при нормальном распределении, а при распределении, отличном от нормального, – с помощью U-критерия Манна-Уитни (p). Значения приведены как среднее значение  $\pm$  SD. Проверку равенства медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Анализ зависимостей между переменными выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

## Результаты собственных исследований

### **Распространение маркеров HCV-инфекции и частота гиперферментемий у пациентов с СД 2-го типа**

Результаты ретроспективного анализа историй болезни 3209 пациентов с СД 2-го типа (2006-2009 гг.) показали, что на наличие основного маркера ВГС (anti-HCV) был обследован только 201 человек, из которых у 15,4% получен положительный результат.

Проспективное обследование 4499 пациентов с СД 2-го типа (2010-2014 гг.) показало, что, несмотря на увеличение (на 29%) количества пролеченных пациентов и на 54% – числа обследуемых на маркеры вирусных гепатитов, частота anti-HCV достоверно не изменилась и составила 12,7% ( $p > 0,05$ ), что подтвердило низкий охват обследованием пациентов с СД 2-го типа, входящих в группу высокого риска развития ХГС.

Скрининг частоты и активности гиперферментемии (АлАТ, АсАТ) среди 807 пациентов с СД 2-го типа показал, что у 181 (22,4%) пациента было превышение активности органоспецифических ферментов выше нормы. У 122 (15,1%) пациентов была повышена только АсАТ, у 123 (15,2%) – только АлАТ, у 87 (10,8%) – изменены одновременно оба показателя. Важно отметить, что только 97 (53,6%) пациентов с гиперферментемиями были обследованы на маркеры вирусных гепатитов. При изучении возможного влияния на уровень ферментов длительности СД 2-го типа выявлено, что примерно 1/3 (33,3%) пациентов с гиперферментемиями имели стаж СД 2-го типа до 5 лет, у 31 (17,1%) пациента СД 2-го типа был впервые выявленным. Этим же пациентам были выставлены сопутствующие диагнозы: хронический стеатогепатит – 35 (19,3%), стеатоз – 74 (40,9%), хронический гепатит – 16 (8,8%), фиброз печени – 5 (2,8%), цирроз печени – 3 (1,7%) случая. Однако у 26,5% обследуемых, несмотря на гиперферментемию, диагноз патологии печени не уточнялся.

### **Сравнительная характеристика показателей углеводного обмена у пациентов с изолированной (СД 2-го типа, ХГС) и комбинированной (СД 2-го типа и ХГС) патологией**

Результаты оценки функционального состояния печени и поджелудочной железы (ПЖЖ) показали, что у пациентов 1-й и 3-й групп были достоверно выше показатели уровня гликемии, HbA1c, С-пептида и IAA по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе и контроле. У пациентов 2-й группы наблюдались гиперинсулинемия и повышение IAA при отсутствии изменений гликемии и клиники СД 2-го типа. ИР выявлена у 100% пациентов 1-й группы. Во 2-й и 3-й группах индекс НОМА-IR значительно превышал контроль, что указывало на наличие ИР у пациентов этих групп, включая ХГС

без нарушений углеводного обмена. Гиперфункцию  $\beta$ -клеток ПЖЖ (по коэффициенту НОМА- $\beta$ -cell) имели 32% пациентов 1-й, 71% – 2-й ( $p < 0,001$ ), 8% – 3-й групп. Подтверждением отягощающего влияния ВГС на функцию ПЖЖ были показатели индекса по F. Caro, которые снижены у 59% пациентов 1-й группы, 63% – 2-й группы ( $p < 0,05$ ) и 31% – 3-й группы. Все три показателя, характеризующие ИР, были изменены у 17 (32,1%) пациентов 1-й группы, 8 (12,3%) – 2-й группы и 5 (9,8%) – 3-й группы. Это свидетельствовало о наличии ИР у пациентов с ХГС.

В ходе исследования было важно оценить изменения коэффициентов ИР в 3-й группе (СД 2-го типа и ХГС) с учетом длительности ХГС (таблица 1).

Таблица 1. – Коэффициенты инсулинорезистентности у пациентов 3-й группы в зависимости от длительности ХГС ( $M \pm SD$ )

Показатели	Длительность ХГС, n=51		
	1-5 лет, n=22	6-10 лет, n=23	11-15 лет, n=6
НОМА- IR	2,4 $\pm$ 0,6	5,8 $\pm$ 3,4	10,8 $\pm$ 4,9**
НОМА- $\beta$ -cell	33,1 $\pm$ 7,5	118,3 $\pm$ 139,5*	185,7 $\pm$ 105,5**
Индекс по F.Caro	1,1 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,3*	0,3 $\pm$ 0,3**

Примечание – \* – достоверные различия по критерию t-Student между 1 и 2 подгруппами ( $p < 0,05$ ); \*\* – между 1 и 3 подгруппами ( $p < 0,001$ )

На угнетение функции  $\beta$ -клеток преимущественно в первые 5 лет заболевания гепатитом косвенно указывал показатель НОМА- $\beta$ -cell ( $p < 0,001$ ). При этом с увеличением длительности ХГС происходило нарастание ИР, что было заметно по увеличению коэффициента НОМА-IR ( $p < 0,001$ ) и снижению индекса по F. Caro (особенно у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет), свидетельствующих о необходимости коррекции данного состояния. Показатель НОМА-IR в группах с учетом активности трансаминаз представлен в таблице 2.

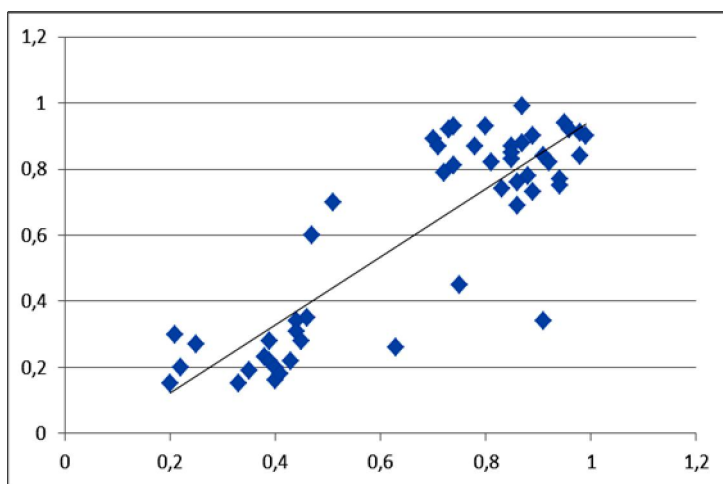
Таблица 2. – Сравнительные показатели НОМА-IR в зависимости от уровней АЛАТ и АсАТ ( $M \pm SD$ )

Группы	Показатель НОМА-IR					
	Уровень АсАТ			Уровень АЛАТ		
	5-37	38-74	более 75	5-42	43-84	более 85
1-я, n=53	7,8 $\pm$ 7,1	4,7 $\pm$ 1,8	14,1 $\pm$ 16,5*	7,9 $\pm$ 7,0	3,1 $\pm$ 1,6	15,3 $\pm$ 14,9*
2-я, n=65	4,7 $\pm$ 2,8	7,0 $\pm$ 6,5*	5,3 $\pm$ 3,3	3,1 $\pm$ 1,9	8,1 $\pm$ 6,8*	5,4 $\pm$ 3,4
3-я, n=51	4,8 $\pm$ 3,8	4,7 $\pm$ 2,7	7,1 $\pm$ 8,0*	4,8 $\pm$ 3,9	4,5 $\pm$ 2,8	7,5 $\pm$ 8,1*

Примечание – \* – достоверные различия по критерию t-Student ( $p < 0,05$ ) между подгруппами в пределах групп

Самые высокие показатели НОМА-IR отмечены в 1-й группе, они зависели от активности ферментов и свидетельствовали о том, что с развитием стеатогепатита у пациентов с СД 2-го типа нарастает ИР. Эта же тенденция изменений коэффициента НОМА-IR отмечена и в 3-й группе, но была не столь выражена. У пациентов с ХГС показатель НОМА-IR хотя и свидетельствовал о наличии ИР, однако не был столь зависимым от роста активности трансаминаз, что могло быть связано с формированием фиброза печени.

У пациентов 3-й группы при сопоставлении коэффициента де Ритиса ( $0,7 \pm 0,24$ ) и индекса ИР по F. Саго ( $0,6 \pm 0,3$ ), была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь ( $r=0,86$ ), косвенно свидетельствующая о том, что при снижении коэффициента де Ритиса (нарастание инфекционного процесса) происходит снижение индекса по F. Саго (усиление ИР), рисунок 1.



**Рисунок 1. – Корреляционная связь между коэффициентом де Ритиса и индексом инсулинорезистентности по F. Саго у пациентов с комбинированной патологией (СД 2-го типа и ХГС)**

По результатам исследования разработан «Алгоритм диагностики и коррекции инсулинорезистентности у пациентов с хроническим гепатитом С», позволяющий на ранних стадиях диагностировать ИР у пациентов с ХГС и обосновать дифференцированные схемы лечения.

**Показатели функционально активных аминокислот (АК) и их метаболитов у пациентов с изолированной (СД 2-го типа, ХГС) и комбинированной (СД 2-го типа и ХГС) патологией**

Анализ спектра свободных АК и азотсодержащих производных АК показал, что в плазме крови у пациентов 1-й группы увеличено содержание заменимых протеиногенных АК: аспартата в 2 раза, аргинина в 1,3 раза, аланина в 1,3 раза и пролина в 1,8 раза; незаменимых АК: валина в 1,4 раза, изолейцина в 1,5 раза, лизина в 1,7 раза, фенилаланина в 1,3 раза.

Среди непротеиногенных АК отмечено почти двукратное повышение концентраций таурина и этаноламина, а также метаболитов АК –  $\alpha$ -аминоадипиновой (на 84%),  $\alpha$ -аминомасляной (на 37%) кислот и  $\beta$ -аланина (в 4,9 раза), что соответствовало гипераминоацидемии (увеличение на 27%).

Повышение концентрации свободного этаноламина при стабильном содержании его фосфорилированной формы (снижение более чем в 5 раз индекса фосфоэтанолламин/этанолламин) указывало на интенсивность образования и гидролиз сложных фосфолипидов, что могло влиять на проницаемость биологических мембран гепатоцитов.

При ХГС отмечено повышение концентрации таурина (на 89%), этаноламина (в 3 раза), цитруллина (в 1,2 раза),  $\alpha$ -аминоадипиновой и  $\alpha$ -аминомасляной кислот (в 1,3 и 1,8 раза), а также снижение концентрации одного из метаболитов пути транссульфирования – цистатионина ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на имеющуюся гипераминоацидемию, у пациентов с ХГС индекс Фишера не изменился, что, по нашему мнению, было обусловлено увеличением в плазме крови концентраций АРУЦ (лейцин, изолейцин, валин) и ААК (фенилаланин, тирозин).

Дисаминоацидемия в более выраженной степени регистрировалась у пациентов с СД 2-го типа и ХГС. В плазме крови снижались концентрации незаменимых АК – лейцина, треонина (на 18%) и триптофана (на 21%), заменимых – глицина и гистидина. Вследствие падения содержания протеиногенных АК (в основном заменимых) за счет уменьшения соотношения заменимые/незаменимые АК снижалась выраженность гипераминоацидемии. Одновременно, вследствие падения концентраций АРУЦ, уменьшался индекс Фишера, что вероятно, указывало на более выраженное поражение печеночной ткани сочетающимися гепатотропными факторами метаболического и инфекционного происхождения (таблица 3).

Таблица 3. – Показатели аминокислотного пула (нмоль/мл) у пациентов при изолированном и комбинированном вариантах СД 2-го типа и ХГС ( $M \pm SD$ )

Показатели	1-я группа, n=53	3-я группа, n=51
Аминоацидемия	1904,9 $\pm$ 281,2	1689,0 $\pm$ 191,9*
Протеиногенные	1737,0 $\pm$ 269,5	1535,8 $\pm$ 183,6*
Производные	167,8 $\pm$ 25,4	154,2 $\pm$ 22,8*
Протеиногенные/производные	10,5 $\pm$ 1,8	10,1 $\pm$ 1,6
АРУЦ	269,2 $\pm$ 63,6	207,9 $\pm$ 47,4*
ААК	68,8 $\pm$ 15,0	65,8 $\pm$ 18,1
Индекс Фишера	3,95 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,8*

Примечание – \* – достоверные различия между 1 и 3 группами ( $p < 0,05$ )

Исходя из показателей таблицы 3, полагаем, что более выраженные сдвиги в аминокислотном пуле у пациентов в группе с комбинированной патологией, обусловлены наличием в печени более существенных признаков воспаления и продвинутыми стадиями фиброза, приводящего к снижению количества функционирующей паренхимы печени.

### **Сравнительная характеристика клинических, сонографических и морфологических параметров у пациентов с изолированной (СД 2-го типа, ХГС) и комбинированной (СД 2-го типа и ХГС) патологией**

У пациентов с СД 2-го типа преобладали жалобы на слабость и сухость во рту (более 50%), у каждого 3-го – на жажду, боли в ногах и учащенное мочеиспускание (30-38%), реже – повышение АД, снижение веса, тяжесть в правом подреберье (9-21%) и лишь у 13% пациентов жалоб не наблюдалось. У 45% пациентов с ХГС жалоб не было. Максимальный спектр жалоб отмечен у пациентов в 3-й группе: слабость – 62,8%, сухость во рту – 43%, жажда – 21,6%, снижение веса – 19,6%, учащенное мочеиспускание – 11,8%.

Сравнительные УЗИ показали, что при СД 2-го типа и ХГС отсутствовали различия в таких показателях, как гепатомегалия (59% и 71%), однородность (65% и 77%) и повышение эхогенности (76% и 49%). Для комбинированного поражения более характерны неоднородность и повышенная эхогенность, высокая частота стеатоза, обеднение венозной сети.

Объектом исследования для морфологических исследований печени были 15 пациентов (8 – с ХГС, 7 – комбинация СД 2-го типа и ХГС). Для оценки активности и стадии фиброобразования применялись диагностические критерии по В. В. Серову (1996) и R. G. Knodell (1981), представленные в таблице 4.

Таблица 4. – Активность воспалительного процесса и стадия хронизации (баллы) в печени у пациентов с изолированным и комбинированным вариантами СД 2-го типа и ХГС

Суммарные морфологические показатели	ХГС, n=8	Баллы	СД 2-го типа и ХГС, n=7	Баллы
Активность воспалительного процесса по В. В. Серову	низкая	16	умеренная	26
Индекс активности по R. G. Knodell		4,5		9
Фиброз (стадия хронизации)	слабый	1 ст.	умеренный	2 ст.

Как видно из представленной таблицы 4, при комбинации СД 2-го типа и ХГС происходило увеличение активности воспалительной реакции в печени одновременно с более выраженными стадиями фиброза.

Принимая во внимание длительность СД 2-го типа и ХГС у наблюдаемых пациентов, можно заключить, что комбинированное поражение печени приводило к более быстрому формированию фиброза в ней (до 15 лет), чем при изолированном варианте ХГС.

Секционные наблюдения (2012-2013 гг.) проведены в 3-х группах: 1-я группа – СД 1-го типа (5 пациентов), 2-я – СД 2-го типа (19 пациентов), 3-я – СД 2-го типа и цирроз печени (6 пациентов) смешанной этиологии (anti-НСV+). При гистологическом исследовании печени во всех группах отмечена жировая дистрофия гепатоцитов и лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов. Во 2-й группе в 64% случаев была 1-2-я степень жировой дистрофии по Hornboll, в 3-й группе в 60% – 3 степень с наличием одновременно у одного и того же пациента признаков цирроза и стеатогепатита.

ПЖЖ у пациентов во 2-й группе была представлена крупными дольками с обильным разрастанием жировой ткани. Во всех группах наблюдались разной степени выраженности склероз, липоматоз и атрофия паренхимы.

Приведенные морфологические изменения печени и ПЖЖ свидетельствуют о комбинированных механизмах повреждения гепатоцитов, островков Лангерганса и экзокринной паренхимы ПЖЖ. Причиной их являются взаимопотенцирующие факторы (вирус, ожирение, СД и другие), действующие на печень и ПЖЖ как одновременно, так и последовательно.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Пациенты с СД 2-го типа являются группой риска по инфицированию ВГС, частота выявления которого превышает 15%. Высокая частота встречаемости (более 22%) увеличенной выше нормы активности органоспецифических ферментов (АлАТ, АсАТ) у пациентов с СД 2-го типа свидетельствует о наличии у них хронического диффузного поражения печени (стеатогепатита), требующего дальнейшей этиологической расшифровки. У 33,3% пациентов с повышенной активностью АлАТ и АсАТ длительность СД 2-го типа составляет менее 5 лет, а у 17,1% СД 2-го типа диагностируется как впервые выявленный. У 26,5% пациентов с СД 2-го типа, имеющих увеличение активности органоспецифических ферментов (АлАТ и АсАТ) выше допустимой нормы, причины и характер поражения печени не уточняются. Формирование у пациентов с ХГС ИР с последующим развитием СД 2-го типа происходит по мере прогрессирования гепатита в промежутке от 10 до 15 лет с момента инфицирования ВГС, сопровождается постепенным снижением активности



цитолитических ферментов, преимущественно АсАТ (с  $106,6 \pm 84,9$  до  $70,9 \pm 44,7$ ,  $p < 0,05$ ), обусловленной прогрессированием фиброза [3, 9, 15, 16, 19, 20].

2. Математические модели оценки ИР позволяют диагностировать резистентность к инсулину у 88% (НОМА-ИР), 71% (НОМА- $\beta$ -cell), 63% (индекс по F. Caro) пациентов с ХГС в зависимости от коэффициентов (по трем показателям одновременно – у 12,3%). Прогрессирование HCV-инфекции ассоциировано со снижением функции поджелудочной железы в первые 5 лет, что подтверждается снижением НОМА- $\beta$ -cell ( $33,1 \pm 7,5$ ,  $p < 0,001$ ). Уменьшение индекса по F. Caro ( $0,3 \pm 0,3$ ,  $p < 0,05$ ) и увеличение НОМА-ИР ( $10,8 \pm 4,9$ ,  $p < 0,05$ ) у пациентов с длительностью ХГС более 10 лет свидетельствует о развитии гиперинсулинемии и ИР, являющихся внепеченочными проявлениями HCV-инфекции и реакцией инсулярного аппарата поджелудочной железы на прямое и опосредованное повреждение ВГС. При повышении уровня АлАТ и АсАТ более 2-х норм и снижении коэффициента де Ритиса происходит нарастание ИР по НОМА-ИР и индексу по F. Caro (коэффициент корреляции  $r = 0,86$ ). Наличие у пациентов с ХГС инсулинорезистентности обосновывает применение для ее коррекции метформина гидрохлорида с учетом показателей углеводного обмена, активности органоспецифических ферментов (АлАТ и АсАТ) и применения противовирусной терапии [1, 2, 8, 10, 18, 21, 22].

3. При СД 2-го типа изменения аминокислотного пула плазмы крови характеризуются гипераминоацидемией (повышением общего содержания АК и их производных на 27%) за счет увеличения концентрации гликогенных АК (аланина, аспартата и пролина;  $p < 0,05$ ), выполняющих роль эндогенных предшественников углеводов в организме, что нашло отражение в формировании гипергликемии. Увеличение количества кетогенных АК (изолейцина и лизина;  $p < 0,05$ ) при СД 2-го типа, создает условия для формирования своеобразного гликемического депо в печени (основной орган глюконеогенеза), свидетельствующего о торможении биосинтеза белка, приводящего к дисрегуляции гомеостаза глюкозы. Дисаминоацидемия при комбинированной патологии (СД 2-го типа и ХГС) проявлялась снижением уровня незаменимых АК лейцина (на 18%), треонина (на 18%), триптофана (на 21%) и заменимых АК – глицина и гистидина, – что обосновывает целесообразность применения аминокислот, обогащенных незаменимыми АК (особенно лейцином), являющихся стимуляторами биосинтеза белка. Низкий уровень незаменимых АК – одна из причин прогрессирования патологического процесса в печени за счет 2-х взаимоусиливающих факторов вирусного и метаболического генеза, приводящих к фиброзу гепатоцитов и повреждению поджелудочной железы [4, 6, 7, 11, 13, 14, 17].

4. Клиническая картина у пациентов с комбинированным вариантом патологии печени и поджелудочной железы (СД 2-го типа и ХГС) более

разнообразна и специфична, чем при изолированных вариантах поражения, ее проявления носят прогрессирующий характер. При расширении спектра жалоб у пациентов, имеющих длительность ХГС более 5 лет, необходимо их дополнительное обследование для диагностики ИР и/или СД 2-го типа. Сонографические исследования не позволяют дифференцировать этиологию хронического диффузного поражения печени при СД 2-го типа и ХГС из-за высокой частоты совпадения таких признаков, как гепатомегалия, однородность эхоструктуры, «обеднение» венозной сети и повышение эхогенности паренхимы печени, обусловленных преобладанием жировой дистрофии на начальных стадиях поражения печени. Комбинированное поражение печени приводит к более выраженным альтеративным изменениям гепатоцитов (перипортальные сегментарные некрозы 57,1% – 2,75 балла; внутريدольковые фокальные некрозы 100% – 3,1 балла), увеличению гистологической активности (26,0 баллов) воспаления и усилению жировой дистрофии (1-3 степени, 4,0 балла по Hornboll), а при прогрессировании стеатогепатита – к ускоренному развитию фиброза (2 стадия) и трансформации в цирроз печени в более ранние сроки, чем при изолированном ХГС [5, 12].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. При разработке нормативно-правовых актов, направленных на профилактику и организацию санэпиднадзора за HCV-инфекцией, пациентов с СД 2-го типа и гиперферментемией следует включить в перечень лиц, подлежащих обследованию на HBsAg и anti-HCV.

2. С целью выявления групп риска и ранней диагностики СД 2-го типа всех пациентов с ХГС, имеющих длительность заболевания более 5 лет, рекомендовано обследовать с применением математических моделей оценки ИР: НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell и индекса по F. Caro.

3. Выявленный дисбаланс в аминокислотном пуле при комбинированной патологии (СД 2-го типа и ХГС) обосновывает целесообразность применения отечественных препаратов, обогащенных незаменимыми АК в комплексной терапии данных заболеваний.

4. Диагностика более выраженных стадий хронизации (фиброза печени) у пациентов с комбинированной патологией (СД 2-го типа и ХГС) обосновывает раннее проведение морфологического изучения биоптатов печени, необходимое для определения дальнейшей тактики лечения.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в журналах, включенных в перечень научных изданий ВАК, для опубликования результатов диссертации

1. Гулинская, О. В. Влияние инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа на течение и эффективность лечения хронического гепатита С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Журн. ГрГМУ. – 2013. – № 1 (41). – С. 22–25.
2. Гулинская, О. В. Влияние HCV-инфекции на развитие сахарного диабета 1-го типа / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Актуал. инфектология. – 2014. – № 1 (2). – С. 52–56.
3. Гулинская, О. В. Особенности углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Здоровоохранение. – 2014. – № 4. – С. 4–11.
4. Гулинская, О. В. Оценка пула свободных аминокислот в сыворотке крови при комбинированном поражении печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская, В. М. Шейбак, В. М. Цыркунов // Клин. инфектология и паразитология. – 2014. – № 4 (11). – С. 99–108.
5. Гулинская, О. В. Клинико-морфологические особенности хронического гепатита С при сахарном диабете 2-го типа / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик // Здоровоохранение. – 2015. – № 3. – С. 3–8.

### Статьи в научных сборниках и материалах конференций

6. Гулинская, О. В. Содержание аутоантител против инсулина у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Актуальные вопросы гепатологии : экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология : материалы 9-го Междунар. симп. гепатологов Беларуси, Брест, 29-30 сент. 2011 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, упр. здравоохранения Брест. облисполкома, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; ред. кол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 51–52.
7. Гулинская, О. В. Особенности коррекции углеводного обмена у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч. конф., Гродно, 15-16 дек. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: М. Н. Курбат [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 95–97.
8. Гулинская, О. В. Инсулинорезистентность у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Современные проблемы

инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ ЭиМ ; под ред. Л. П. Титова [и др.]. – Минск : ГУ РНМБ, 2012. – Вып. 5. – С. 175–179.

9. Гулинская, О. В. Оценка показателей углеводного обмена у пациентов с хроническим гепатитом С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Актуальные проблемы медицины : в 2-х ч. : материалы ежегод. итоговой науч. конф., Гродно, 22 янв. 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 205–207.

10. Гулинская, О. В. Показатели цитолиза гепатоцитов и коэффициенты инсулинорезистентности у пациентов с хроническим гепатитом С и сахарным диабетом / О. В. Гулинская // Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия : материалы I Междунар. симп., Гродно, Респ. Беларусь, 23-25 окт. 2013 г. = Metabolic syndrome : experiment, clinics and therapy : I Int. Sci. Meeting : abstr. book / [редкол.: П. С. Пронько и др.]. – С. 25–29.

11. Гулинская, О. В. Незаменимые аминокислоты плазмы крови у пациентов с сочетанием сахарного диабета и хронического гепатита С / О. В. Гулинская, В. М. Шейбак, В. М. Цыркунов // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию со дня рождения Аринчина Николая Ивановича / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; [отв. ред. В. В. Зинчук]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 95–98.

12. Гулинская, О. В. Патоморфология печени и поджелудочной железы при сахарном диабете и циррозе печени / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. материалов 6-го съезда инфекционистов Респ. Беларусь, Витебск, 29-30 мая, 2014 г. / МЗ РБ, УО «Витеб. гос. мед. ун-т», Науч. об-во инфекционистов Респ. Беларусь, Евро-Азиат. об-во по инфекц. болезням ; редкол.: В. М. Семенов [и др.]. – Витебск, 2014. – С. 64–65.

13. Гулинская, О. В. Влияние HCV-инфекции на аминокислотный состав крови / О. В. Гулинская // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 178–179.

14. Гулинская, О. В. Изменения пула протеиногенных аминокислот при сахарном диабете 2 типа / О. В. Гулинская, В. М. Шейбак // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 180–181.

**Тезисы докладов**

15. Гулинская, О. В. Роль вируса С (HCV) в развитии нарушения углеводного обмена / О. В. Гулинская // Актуальные вопросы медицины : (материалы конф., посвящ. 50-летию УО «ГрГМУ»), [Гродно, 23-24 окт. 2008 г.] / Гродн. гос. мед. ун-т ; ред. кол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2008. – С. 90–91.

16. Гулинская, О. В. Инфицированность и роль HCV у больных сахарным диабетом / О. В. Гулинская // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора И. П. Протасевича, [Гродно], 15-16 апр. 2010 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», каф. оператив. хирургии и топогр. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; [ред. кол.: П. В. Гарелик (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2010. – С. 127–128.

17. Гулинская, О. В. Аминокислотный дисбаланс у пациентов с сахарным диабетом и хроническим вирусным гепатитом С. / О. В. Гулинская, М. Н. Курбат, // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. П. Шейбака, Гродно, 14-15 апр. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 133–134.

18. Гулинская, О. В. Взаимосвязь между хроническим вирусным гепатитом С и сахарным диабетом / О. В. Гулинская // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. П. Шейбака, Гродно, 14-15 апр. 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 132–133.

19. Gulinskaya, O. V. A prevalence of chronic virus hepatitis C in patients with diabetes / O. V. Gulinskaya // International Congress of Young Medical Scientists : book of abstr., Poznan, May 11-12<sup>th</sup> 2012. – Poznan, Poland, 2012. – P. 54.

20. Gulinskaya, O. V. Prevalence of chronic virus hepatitis C in patients with diabetes / O. V. Gulinskaya, V. M. Tsyркunov // 9<sup>th</sup> Warsaw International Medical Congress of Young Scientists : book of abstr., Warsaw, May 9-12<sup>th</sup> 2013, – Warsaw, Poland, 2013. – P. 130.

21. Гулинская, О. В. Инсулинорезистентность при хроническом гепатите С / О. В. Гулинская, В. М. Цыркунов // Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 24-26 марта 2014 г. – Москва, 2014. – С. 80.

**Инструкция по применению**

22. Алгоритм диагностики и коррекции инсулинорезистентности у пациентов с хроническим гепатитом С : инструкция по применению № 098-0914 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.11.2014 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Учреждение-разработчик УО «Гродн. гос. мед. ин-т» ; сост.: В. М. Цыркунов, О. В. Гулинская. – Гродно, 2014. – 5 с.

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to be 'В. М. Цыркунов'.

**РЭЗІЮМЭ****Гулінская Вольга Віктараўна****Цукровы дыябет 2-га тыпу і інсулінарэзістэнтнасць:  
асаблівасці развіцця пры хранічным гепатыце С**

**Ключавыя словы:** цукровы дыябет (ЦД) 2-га тыпу, хранічны гепатыт С (ХГС), інсулінарэзістэнтнасць (ІР), дыягностыка, карэкцыя.

**Аб'ект даследавання:** пацыенты з ЦД 2-га тыпу, ХГС, спалучальнай паталогіяй (ЦД 2-га тыпу і ХГС).

**Прадмет даследавання:** парушэнні вугляводнага абмену, ІР амінакіслотны пул сывараткі крыві, марфалагічныя змяненні ў печані і падстраўнікавай залозе.

**Мэта працы:** устанавіць асаблівасці развіцця інсулінарэзістэнтнасці і ЦД 2-га тыпу пры ХГС.

**Метады даследавання:** клінічныя, эпідэміялагічныя, лабараторныя, імуналагічныя, марфалагічныя і статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Устаноўлены высокая частата (13-16%) інфікавання вірусам гепатыту С (ВГС) і павышэння актыўнасці арганаспецыфічных ферментаў (АлАТ і АсАТ) у больш за 20% пацыентаў з ЦД 2-га тыпу і нізкі ахоп даследаваннем (10%) на маркеры ВГС. Развіццё гіперінсулінэміі і ІР у пацыентаў з ХГС з'яўляецца пазапяхоначнай праявай НСV-інфекцыі ў выглядзе адказнай рэакцыі інсулярнага апарату падстраўнікавай залозы на прамое і апасродкавае пашкоджанне ВГС. Устаноўлена, што матэматычныя мадэлі ацэнкі ІР (НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell і індэкс па F. Caro) дазваляюць дыягнаставаць ІР ў пацыентаў з ХГС і абгрунтаваць прымяненне метфарміна гідрахларыду для яе карэкцыі з улікам паказчыкаў вугляводнага абмену і актыўнасці АлАТ і АсАТ. У пацыентаў з ЦД 2-га тыпу устаноўлены дысбаланс амінакіслотнага пула ў выглядзе гіперамінаацыдэміі, а пры камбінацыі ЦД 2-га тыпу і ХГС – гіпаамінаацыдэміі, якая з'яўляецца падставай для прымянення аміназолей, якія ўзбагачаны незалежнымі АК. Для спалучальнага пашкоджання печані (ЦД 2-га тыпу і ХГС) характэрныя больш выражаныя прыкметы тлуствай дыстрафіі, некрозаў гепатацытаў, паражэнне жоўцевыводных пратокаў, распаўсюджанасць запалальнага інфільтрата і фіброза, чым пры ізаляваных варыянтах.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння якасці ранняй дыягностыкі і эфектыўнасці лячэння пацыентаў з ЦД 2-га тыпу, ХГС і пры спалучэнні дзвюх паталогій.

**Галіна прымянення:** эндакрыналогія, інфекцыйныя хваробы, гепаталогія.

**РЕЗЮМЕ****Гулинская Ольга Викторовна****Сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность:  
особенности развития при хроническом гепатите С**

**Ключевые слова:** сахарный диабет (СД) 2-го типа, хронический гепатит С (ХГС), инсулинорезистентность (ИР), диагностика, коррекция.

**Объект исследования:** пациенты с СД 2-го типа, ХГС, сочетанной патологией (СД 2-го типа и ХГС).

**Предмет исследования:** нарушения углеводного обмена, ИР, аминокислотный пул сыворотки крови, морфологические изменения в печени и поджелудочной железе.

**Цель работы:** установить особенности развития ИР и СД 2-го типа при ХГС.

**Методы исследования:** клинические, эпидемиологические, лабораторные, иммунологические, морфологические и статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлены высокая частота (13-16%) инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) и повышения активности органоспецифических ферментов (АлАТ и АсАТ) у более 20% пациентов с СД 2-го типа и низкий охват исследованием (10%) на маркеры ВГС. Развитие гиперинсулинемии и ИР у пациентов с ХГС является внепеченочным проявлением HCV-инфекции в виде ответной реакции инсулярного аппарата поджелудочной железы на прямое и опосредованное действие ВГС. Установлено, что математические модели оценки ИР (НОМА-IR, НОМА- $\beta$ -cell и индекс по F. Саго) позволяют диагностировать ИР у пациентов с ХГС и обосновать применение метформина гидрохлорида для её коррекции с учетом показателей углеводного обмена и активности АлАТ и АсАТ. У пациентов с СД 2-го типа установлен дисбаланс аминокислотного пула в виде гипераминоацидемии, а при комбинации СД 2-го типа и ХГС – гипоаминоацидемии, являющейся основанием для применения аминозоль, обогащенных незаменимыми аминокислотами. Для комбинированного поражения печени (СД 2-го типа и ХГС) характерны более выраженные признаки жировой дистрофии, некрозов гепатоцитов, поражение желчевыводящих протоков, распространенность воспалительного инфильтрата и фиброза, чем при изолированных вариантах.

**Рекомендации по использованию:** полученные результаты могут быть использованы для повышения качества ранней диагностики и эффективности лечения пациентов с СД 2-го типа, ХГС и комбинации двух патологий.

**Область применения:** эндокринология, инфекционные болезни, гепатология.



**SUMMARY****Gulinskaya Olga Viktorovna****Diabetes mellitus type 2 and insulin resistance:  
features of development at chronic hepatitis C**

**Keywords:** diabetes mellitus (DM) type 2, chronic hepatitis C (HCV), insulin resistance (IR), diagnostics, correction.

**Object of research:** the patients with DM type 2, the HCV, combined pathology (DM type 2 and HCV).

**Subject of research:** carbohydrate metabolism disorders, IR, aminoacid pool of blood serum, morphological changes in the liver and pancreas.

**Work purpose:** to establish features of development of insulin resistance and DM type 2 in patients with chronic hepatitis C.

**Research methods:** clinical, epidemiological, laboratory, immunological, morphological and statistical.

**Obtained results and their novelty:** a high rate (13-16%) of hepatitis C virus (HCV) contamination and increased activity of organospecific enzymes (AST and ALT) have been established in more than 20% of patients with DM type 2. A low rate (10%) of testing for the HCV – markers is observed. The development of hyperinsulinemia and IR in patients with the HCV is an extrahepatic manifestation of the HCV infection in the form of retroaction of the insular apparatus of the pancreas to the direct and mediate injury caused by the HCV. It has been proved that mathematical models of IR evaluation (HOMA-IR, HOMA- $\beta$ -cell and index by F. Caro) make it possible to diagnose IR in patients with the HCV and ground the metformin hydrochloride prescription for its correction in view of the carbohydrate indices and the activity of AST и ALT. The aminoacid pool disbalance in the form of hyperaminoacidemia has been established in patients with DM type 2, hypoaminoacidemia – in patients with DM type 2 and HCV, which is the indication for application of aminozols, enriched by irreplaceable aminoacids. More apparent symptoms of fatty dystrophy, necrosis of hepatic cells, damage to bile ducts, the prevalence of inflammatory infiltrate and fibrosis are typical for the combined liver injury (in patients with DM type 2 and the HCV) rather than for isolated injuries.

**Recommendation for use:** the obtained results can be applied to increase the quality of early diagnostics and treatment effectiveness in patients with DM type 2, the HCV, and the combination of both pathologies.

**Area of application:** endocrinology, infection diseases, hepatothology.