

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ АДИПОКИНОВ И ГРЕЛИНА В ФОРМИРОВАНИИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Ткаченко Л.И., Сариева Д.М.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, Ставрополь, e-mail:larisa308@mail.ru

Настоящая статья посвящена исследованию адипокинов (лептин, резистин, фактор некроза опухоли, адипонектин) и грелина у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне инсулинорезистентности. Установлены факторы, сопряженные с развитием инсулинорезистентности. Активация системы адипоцитокинов проявлялась в увеличении секреции ФНО- α , лептина, резистина, уровень которых был достоверно связан с инсулинорезистентностью, даже у пациентов с нормальным весом. Наиболее информативным показателем в прогнозировании инсулинорезистентности было снижение секреции грелина. Выявленные корреляционные взаимосвязи с ИМТ, отношением ОТ/ОБ; стеатозом печени, инсулином и НОМА-индексом позволяют расценивать снижение уровня грелина и активацию адипокиновой системы как компонент, участвующий в формировании инсулинорезистентности и метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, лептин, резистин, адипонектин, фактор некроза опухоли

ROLE OF ADIPOKINES AND GHRELIN IN THE FORMATION OF INSULIN RESISTANCE IN THE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Tkachenko L.I., Sarieva D.M.

GBOU VPO «Stavropol state medical university» Health Ministry of Russian Federation, Stavropol, (355017, Stavropol, Russia, Mira street.,310), e-mail:larisa308@mail.ru

Present article is dedicated to the study of the influence of adipokines (leptin, resistin, the tumor necrosis factor- α , adiponektin) and ghrelin in the patients with chronic hepatitis C with insulin resistance. The factors, combined with the development of insulin resistance, were established. The activation of the adipokines system was manifested in an increase in the secretion of FNO- α , leptin, resistin, whose level was reliably connected with insulin resistance, even in patients with the normal weight. The most informative indicator in predicting insulin resistance was reduced secretion of ghrelin. Revealed correlation interrelations with BMI, waist-to-hip ratio; liver steatosis, by insulin and by HOMA- index allows to regard decrease in ghrelin and activation adipokines system as a component involved in the formation of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, insulin resistance, leptin, resistin, tumor necrosis factor- α , adiponektin, ghrelin

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа больных с инсулинорезистентностью (ИР), а соответственно и с сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией (АГ), ожирением, развитием сахарного диабета типа 2 (СД2 типа) и бесплодием [4]. Резистентность к инсулину лежит в основе формирования метаболического синдрома (МС) и его проявлений (включая неалкогольную жировую дистрофию печени).

К настоящему времени получены данные о наличии метаболической связи между ИР и абдоминальным ожирением: показано, что висцеральная жировая ткань обладает эндокринной и паракринной активностью. При ожирении увеличенные адипоциты продуцируют как неэстерифицированные (свободные) жирные кислоты, так и адипоцитокины. Адипокины, в том числе лептин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО-

а) вызывают повреждение печени связанное с жировой инфильтрацией, вызывая стеатоз, воспаление и фиброз. Все эти вещества влияют на чувствительность тканей к инсулину: активация системы ФНО- α вызывает ИР, повышенный уровень лептина, который также способен снижать действие инсулина в печени выявляют при ожирении. Как ФНО- α , так и лептин, обладают аутокринным эффектом и угнетают антилиполитическое действие инсулина в самих адипоцитах [8]. Получены данные о роли грелина в формировании инсулинорезистентности. Более 80% циркулирующего грелина синтезируется и секретируется в кровь эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта [11] . Выявлено, что грелин снижает утилизацию жира и способствует развитию ожирения (стимулирует липогенез и тормозит липолиз), активирует синтез липидов печенью. Гиперсекреция грелина вызывает развитие ожирения. Однако с развитием тучности уровень грелина в крови снижается и возникает стойкая гипогрелинемия [2]

Определена обратная зависимость грелинемии и инсулинорезистентности как у взрослых, так и у детей: чем ниже его уровень, тем более выражена инсулинорезистентность [3].

В настоящее время доказана связь резистентности к инсулину с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). От 30 до 70 % больных ХГС имеют ту или иную степень резистентности к инсулину и СД2 типа (14,5 vs 7,8 %; $p = 0,0008$) [4,15], что гораздо выше, чем в популяции [5, 7,12] .

При вирусном гепатите С адипокины и грелин могут представлять связующее звено между вирусной инфекцией, стеатозом и метаболическими нарушениями [9].

У большинства пациентов хронический гепатит С (ХГС) протекает доброкачественно на протяжении длительного времени и только у 20-30% прогрессирует с формированием цирроза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы. Результаты исследований показывают, что инсулинорезистентность и стеатоз способствует прогрессированию ХГС и ухудшает результаты противовирусного лечения. [1], поэтому необходимо своевременное выявление и коррекция данной патологии.

Цель исследования. Установить наиболее информативные показатели адипокинового статуса для оценки инсулинорезистентности у больных ХГС.

Материалы и методы. Были обследованы 205 больных ХГС с 1 и 3 генотипом вируса С (НСV) в возрасте $44,2 \pm 10,3$ лет. Преобладали мужчины -62,4% (128 человек) и больные с 1 генотипом вируса -60,0% (123 человека). Проведен сравнительный анализ лабораторных показателей в группе больных с инсулинорезистентностью ($n=110$) и без инсулинорезистентности ($n=95$); выделена группа больных с нормальным индексом массы тела (ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$) ($n=74$), в которой также проведен сравнительный анализ в зависимости от наличия инсулинорезистентности.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Наблюдение проводилось в течение 2011-2014гг. в условиях кабинета амбулаторного приёма Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра. Обследование проводилось в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2012-2013). Проведены клинические, антропометрические, биохимические, гормональные исследования. Концентрации общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП) оценивали с помощью тест-систем фирмы «Thermo Fisher Scientific» (Финляндия) на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab 30i» (Финляндия). Концентрация инсулина (в мкЕД /мл) устанавливалась при помощи «сэндвич»-варианта иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы «DRG» (Германия) на микропланшетном ридере «Elx800» фирмы «ФинБио» (Финляндия). Для более точной оценки степени инсулинорезистентности использовался индекс НОМА (Homeostasis model assessment), определявшийся по уравнению: $НОМА = \text{инсулин (мкЕД /мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5$, (на наличие инсулинорезистентности указывают величины $\geq 2,77$).

Содержание адипокинов (лептина, адипонектина, резистина, ФНО- α и грелина) определяли с использованием тест-систем фирмы «Bachem Group» (США) и «Imundiagnostik AG» (Германия) на микропланшетном ридере «Elx800» фирмы «ФинБио» (Финляндия).

Диагностику и оценку степени фиброза осуществляли методами пункционной биопсии, эластометрии печени и выполнением расчетного теста ФиброТест (BioPreductive, Франция). Оценка стадии фиброза печени проводилась с использованием системы полуколичественной оценки фиброза печени METAVIR (1994). Наличие жировой дистрофии печени определяли с помощью ультрасонографического исследования.

Метаболический синдром определяли по критериям Международной федерации диабета 2005г. (IDF -2005). Согласно критериям IDF - 2005 , абдоминальное ожирение определяли при окружность талии (ОТ) у мужчин $\geq 94\text{см}$ и $\geq 80\text{см}$ у женщин .

Критериями исключения были: противовирусная терапия до проведения биопсии печени, регулярное употребление алкоголя (более 30г/день для мужчин и 20г/день для женщин в пересчете на этанол), а также коинфекция с другими вирусами (HBV, HAV, HDV, HIV), лекарственные и аутоиммунные гепатиты.

Группу сравнения по определению уровня липидного профиля , адипоцитокинов и грелина составили 35 практически здоровых добровольцев с отсутствием маркеров вирусных

гепатитов и нормальными показателями биохимических тестов, сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ с пациентами ХГС.

Для статистического анализа данных использовали пакет программ «Primer of Biostat 4,0», «STATISTICA 7». Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. При отсутствии нормального распределения совокупности использовали непараметрические аналоги критерия Стьюдента: критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 с поправкой Йейтса с вычислением отношения шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала. Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмэна. Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью, точностью.

Результаты и обсуждение. Инсулинорезистентность (НОМА-ИР $\geq 2,77$) была выявлена у 110 человек (53,7%), стеатоз печени – у 81 человек (39,5%), фиброз печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR - у 87 человек (42,4%), из них цирроз печени – у 54 (62,1%).

Установлено, что больные ХГС с инсулинорезистентностью были старше, у них была большая продолжительность заболевания, более высокий ИМТ и признаки абдоминального ожирения по сравнению с больными с НОМА- индексом $< 2,77$ (табл. 1).

Таблица 1. Лабораторные показатели больных ХГС на фоне инсулинорезистентности

Факторы ($M \pm SD$)	НОМА-ИР $\geq 2,77$ (n=110/25)	НОМА-ИР $< 2,77$ (n=95/22)	<i>p</i>
Возраст (лет)	46,0 \pm 8,5	40,8 \pm 11,1	0,0003
Длительность болезни (лет)	13,3 \pm 7,8	10,2 \pm 6,6	0,003
ИМТ (кг/м ²)	28,8 \pm 5,2	25,6 \pm 4,6	$< 0,0001$
ОТ (см)	94,1 \pm 18,5	82,0 \pm 14,3	$< 0,0001$
ОТ/ОБ	0,92 \pm 0,14	0,8 \pm 0,1	$< 0,0001$
Общий билирубин мкмоль/л	22,9 \pm 16,4	16,4 \pm 8,2	0,0003
Конъюгированный билирубин мкмоль/л	7,7 \pm 5,5	4,9 \pm 2,6	$< 0,001$
АЛТ (N)	3,1 \pm 2,6	2,5 \pm 2,0	0,05
АСТ (N)	2,4 \pm 1,9	1,6 \pm 1,2	$> 0,05$
ГГТ (N)	1,9 \pm 1,6	1,9 \pm 2,1	$> 0,05$
ЩФ (N)	1,3 \pm 0,9	1,0 \pm 0,7	0,01
Глюкоза крови ммоль/л	6,0 \pm 1,3	4,9 \pm 1,4	$< 0,0001$
Инсулин	19,2 \pm 9,7	6,8 \pm 3,4	$< 0,0001$
НОМА (глюкоза x инсулин)/22,5	5,1 \pm 2,7	1,5 \pm 0,7	$< 0,0001$
ИГА Knodell баллы	11,2 \pm 2,6	8,9 \pm 3,0	$< 0,0001$
Фиброз баллы METAVIR	2,8 \pm 1,0	1,9 \pm 1,2	$< 0,0001$
Вирусная нагрузка log ₁₀ МЕ/мл	5,2 \pm 1,3	5,2 \pm 1,4	$> 0,05$

Примечания: в числителе- количество пациентов в группах, в знаменателе- число больных с биопсией печени; АЛТ и АСТ- норма 30 ЕД/л; ГГТ – норма 50 ЕД/л; ЩФ- норма – 127 ЕД/л

Несмотря на то, что показатели АЛТ и АСТ на фоне ИР были выше, достоверных различий не получено, вместе с тем в этой группе пациентов формировался холестатический синдром, что видно по достоверно более высоким показателям общего и конъюгированного билирубина, а также щелочной фосфатазы. Для пациентов с ИР была характерна более высокая гистологическая активность и индекс фиброза печени, что совпадает с данными Нуи JM и соавт. 2003[6].

При анализе липидного профиля пациентов ХГС отмечены более высокие значения ХС в обеих группах больных по сравнению с контролем, но не выходящие за пределы референтных значений(5,2ммоль/л). Снижение ЛПВП на фоне повышения ЛПНП и ЛПОНП у больных с инсулинорезистентностью способствовало формированию вторичной дислипидемии IV типа по D. Fredrikson, 1970 (таблица 2).

Таблица 2. Показатели липидного профиля, адипокинов и грелина у больных хроническим гепатитом в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Факторы (M±SD)	Контрольная группа (n=35)	НОМА-ИР≥ 2,77 (n=110)	НОМА-ИР< 2,77 (n=95)	p
Холестерин ммоль\л	4,14±0,6	4,9±1,5*	4,7±1,2*	>0,05
Триглицериды ммоль/л	1,36±0,34	1,4±0,6	1,1±0,5*	<0,0001
ЛПВП ммоль/л	1,3±0,32	0,9±0,3*	1,2±0,4	<0,0001
ЛПНП ммоль/л	1,7±0,66	3,3±1,3*	3,1±0,9*	>0,05
ЛПОНП ммоль/л	0,49±0,14	0,6±0,3*	0,5±0,2	<0,0001
Резистин нг/мл	8,2±1,4	15,7±9,1*	10,4±5,9*	<0,0001
Лептин нг/мл	5,8±1,1	23,0±16,2*	13,6±14,0*	<0,0001
Адипонектин мкг/мл	11,5±1,3	20,9±18,5*	22,4±13,5*	>0,05
Грелин нг/мл	0,4±0,1	0,3±0,2*	0,8±0,5*	<0,0001
ФНО-α пг/мл	0,6±0,2	4,3±4,8*	2,4±2,6*	0,0005

Примечание: *- p <0,05 сравнению с контрольной группой.

В группе больных с ИР выявлено достоверное увеличение показателей как провоспалительных адипоцитокинов (резистина, ФНО-α, лептина), так и противовоспалительного гормона адипонектина на фоне снижения грелина. Более высокое значение лептина по данным Tsochatzis, E. может усиливать инсулинорезистентность и увеличивать клеточный пул жирных кислот, и приводить к формированию жировой инфильтрации печени. [14]. В этой же группе пациентов отмечались достоверно более высокие значения ФНО-α. В исследовании Mattioli, В. показано, что лептин может усиливать продукцию провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли-

α [10]. Активация системы ФНО- α вызывает ИР. Помимо этого, ФНО- α подавляет экспрессию белка, регулирующего захват жирных кислот и липогенез, вызывает повышение уровня свободных жирных кислот, что сопряжено с нарастанием выраженности жирового гепатоза [13].

В группе больных ХГС с инсулинорезистентностью резистин был выше, чем в контрольной группе и в группе пациентов с НОМА- индексом $<2,77$. Есть данные о возможном участии этого гормона в формировании ожирения и инсулинорезистентности. [6] Уровень адипонектина не зависел от наличия инсулинорезистентности, но был выше показателей контрольной группы.

При анализе шансов развития ИР в зависимости от показателей липидного профиля, наибольшее значение имело снижение ЛПВП < 1 ммоль/л при чувствительности 70,0% и специфичности 61,9%. Наибольшие показатели отрицательной предсказательной ценности выявлены для повышения уровня ТГ $>1,7$ ммоль/л- 83,2% и повышения уровня глюкозы $>6,1$ ммоль/л – 92,6%. (таблица 3).

Таблица 3. Вероятность диагноза и диагностическая значимость лабораторных показателей в верификации инсулинорезистентности у больных хроническим гепатитом

Факторы	ИР(+)% PPV	ИР(-)% NPV	ОШ(95% ДИ)	Se %	Sp%	Ac%
Холестерин $> 5,2$ ммоль/л	40,1	70,5	1,6(0,9-2,8)	57,1	53,8	59,0
Триглицериды $>1,7$ ммоль/л	33,6	83,2	2,5(1,3-4,9)	66,7	55,7	56,6
ЛПВП <1 ммоль/л	51,8	77,9	3,8(2,1-7,1)	70,0	61,9	63,9
Глюкоза крови $> 6,1$ ммоль/л	35,5	92,6	7,5(3,1-17,8)	83,7	59,2	62,0
Грелин $<N$	77,3	72,6	9,1(4,8-17,2)	74,0	76,0	75,1
Резистин $>N$	75,5	49,5	3(1,7-5,6)	59,8	67,1	63,4
Лептин $>N$	85,5	33,7	3,2(1,6-6,4)	56,6	70,8	61,5
Адипонектин $<N$	40,0	77,9	2,4(1,3-4,4)	64,5	56,2	57,6

Примечания: Se – чувствительность, Sp – специфичность, Ac- точность; PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность.

АГ- артериальная гипертензия; АО- абдоминальное ожирение; МС- метаболический синдром

Наиболее значимыми маркерами инсулинорезистентности было снижение грелина ниже нормы. Тест обладал высокой точностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью.

Выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь грелина с ИМТ($r_s = -0,651$), отношением ОТ/ОБ ($r_s = -0,611$), с наличием стеатоза печени ($r_s = -0,505$), метаболическим синдромом ($r_s = -0,384$), лептином ($r_s = -0,538$) и резистином ($r_s = -0,419$), ($p < 0,05$ по каждому показателю). Положительная корреляционная связь средней силы выявлена между лептином и ИМТ ($r_s = 0,656$), отношением ОТ/ОБ ($r_s = 0,607$), резистином ($r_s = 0,689$) и отрицательная корреляционная связь средней силы с адипонектином ($r_s = -0,405$), ($p < 0,05$ по каждому показателю). Положительная корреляционная связь зафиксирована между ФНО- α и стеатозом ($r_s = 0,412$) с ИМТ($r_s = 0,307$), холестерином ($r_s = 0,346$) и отрицательная связь с адипонектином ($r_s = -0,305$), ($p < 0,05$ по каждому показателю). В подтверждение имеющихся данных Nivert M.F. об участии резистина в метаболических процессах на фоне инсулинорезистентности, у резистина, как и у лептина, была положительная корреляционная связь с ИМТ($r_s = 0,479$) и отношением ОТ/ОБ ($r_s = 0,516$) ($p < 0,01$ по каждому показателю). Адипонектин отрицательно коррелировал с ИМТ($r_s = -0,425$), отношением ОТ/ОБ($r_s = -0,412$), холестерином ($r_s = -0,341$) и ЛПНП ($r_s = -0,352$) ($p < 0,05$ по каждому показателю).

До настоящего времени мало изучена взаимосвязь ИР с секрецией адипокинов и грелина у больных ХГС без ожирения. Проведено исследование в группе пациентов с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ ($n = 74$) в зависимости от наличия инсулинорезистентности (таблица 4).

Таблица 4. Лабораторные показатели больных хроническим гепатитом С с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$

Факторы (M \pm SD)	ИР(+) n= 28	ИР(-)n= 46	p
Билирубин мкмоль/л	28,1 \pm 6,9	15,8 \pm 7,2	0,02
Конъюгированный билирубин мкмоль/л	10,1 \pm 5,8	4,8 \pm 2,1	$< 0,0001$
Триглицериды ммоль/л	1,2 \pm 0,6	0,9 \pm 0,4	0,009
ЛПВП ммоль/л	1,0 \pm 0,3	1,2 \pm 0,4	0,04
ЛПНП ммоль/л	2,7 \pm 1,1	2,8 \pm 0,8	$> 0,05$
ЛПОНП ммоль/л	0,6 \pm 0,3	0,4 \pm 0,2	0,009
Глюкоза крови ммоль/л	5,8 \pm 0,9	4,9 \pm 1,6	$< 0,0001$
Инсулин мкЕД/мл	15,7 \pm 6,3	6,3 \pm 3,5	$< 0,0001$
ИГА Knodell баллы	10,5 \pm 2,5	9,0 \pm 3,3	0,03
Вирусная нагрузка log ₁₀ МЕ/мл	5,8 \pm 1,1	5,4 \pm 1,1	$> 0,05$
Резистин нг/мл	9,4 \pm 5,9	8,3 \pm 3,9	$> 0,05$
Лептин нг/мл	9,1 \pm 6,1	7,7 \pm 5,3	$> 0,05$
Адипонектин мкг/мл	36,3 \pm 25,6	29,6 \pm 15,3	$> 0,05$
Грелин нг/мл	0,7 \pm 0,4	1,1 \pm 0,4	$< 0,0001$
ФНО- α пг/мл	2,3 \pm 2,0	2,2 \pm 1,8	$> 0,05$

Примечания: ИГА- индекс гистологической активности

У больных ХГС с нормальным весом также было наличие холестаза (общий и конъюгированный билирубин были повышены), при этом активность печеночных энзимов (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ) превышала нормальные значения в 2-3 раза и не зависела от наличия

инсулинорезистентности. У больных с инсулинорезистентностью отмечена тенденция к формированию дислипидемии IV типа по D. Fredrikson ,1970 в виде более высоких значений ТГ, ЛПОНП и более низких показателей ЛПВП, хотя данные значения были в пределах нормы. Индекс фиброза также не зависел от наличия ИР, а индекс гистологической активности был достоверно выше. Несмотря на то, что показатели лептина, ФНО- α и адипонектина достоверно превышали показатели контрольной группы, соответственно ($p=0,003$ и $p=0,043$ для лептина), ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ для ФНО- α и адипонектина) , их секреция не зависела от наличия инсулинорезистентности. Показатели грелина были также выше контрольной группы ($p=0,0001$), но на фоне инсулинорезистентности уровень гормона был достоверно ниже.

При анализе шансов развития инсулинорезистентности у больных с нормальным весом наибольший риск был связан с повышением глюкозы выше 6,1 ммоль/л, снижением грелина ниже нормы и наличием сахарного диабета (таблица 5).

Таблица 5 Вероятность диагноза и значимость лабораторных показателей в верификации инсулинорезистентности у больных ХГС с нормальным весом

Факторы	ИР(+) 2 PVP%	ИР(-) PVN%	ОШ(95%ДИ)	Se%	Sp%	Ac%
ГБ n (%)	35,7	80,4	2,3(1,2-4,3)	64,3	55,5	63,5
СД2	21,4	97,8	13(2,9-57,2)	91,3	55,4	68,9
Триглицериды >1,7 ммоль/л	17,9	95,3	4,2(1,5-11,7)	78,3	53,7	64,9
ЛПВП <N	32,1	89,1	3,8(1,8-8,1)	74,4	56,7	64,9
Глюкоза крови> 6,1 ммоль/л	28,6	97,8	20,0(4,6-86,6)	93,5	58	71,6
ВН $\geq 6 \log_{10}$	53,6	63	2,0(1,1-3,5)	59,3	57,8	59,5
Грелин <N	25	97,8	16,3(3,8-71,1)	92,6	56,6	70,3
Лептин>N	67,9	52,2	2,3(1,3-4,1)	58,6	61,9	58,1

Примечания: PVP- положительная предсказательная ценность; PVN- отрицательная предсказательная ценность; Se-чувствительность метода; Sp- специфичность метода; Ac- точность метода.

Положительная предсказательная ценность была относительно невысокой по всем параметрам. Отрицательная предсказательная ценность, напротив, была высокой с наибольшими значениями на фоне СД2 типа, повышения глюкозы >6,1 ммоль/л и снижением грелина ниже нормальных значений. Для этих же параметров была характерна наибольшая чувствительность метода, а точность – для глюкозы и грелина.

У больных с ИМТ<25кг/м² выявлена положительная корреляционная связь между ФНО- α и СД2 типа ($r_s=0,494$)($p=0,03$); уровень резистина положительно коррелировал с АГ($r_s=0,493$)($p=0,04$); лептином ($r_s=0,573$)($p=0,02$) и фиброзом печени ($r_s=0,576$)($p=0,01$). У адипонектина установлена отрицательная корреляционная связь с уровнем холестерина ($r_s=-$

0,371)($p=0,01$). В подтверждении профиброгенных свойств лептина была установлена положительная корреляционная связь с фиброзом печени ($r_s=0,514$)($p=0,01$), инсулином ($r_s=0,370$)($p=0,03$) и индексом инсулинорезистентности НОМА ($r_s=0,397$)($p=0,003$). Наибольшее количество отрицательных корреляционных связей выявлено для грелина: со стеатозом печени ($r_s=0,-392$)($p=0,03$), с отношением ОТ/ОБ- ($r_s=-0,381$)($p=0,01$); с инсулином и НОМА-ИР, соответственно ($r_s=-0,441$)($p=0,002$) и ($r_s=-0,519$)($p=0,03$). Кроме того, отмечалась отрицательная корреляционная связь между грелином и активностью печеночных ферментов АЛТ ($r_s=-0,305$)($p=0,04$) и АСТ ($r_s=-0,359$)($p=0,02$)

Заключение. У больных ХГС была активирована система адипоцитокинов. Ее дисфункция сопровождалась повышенной продукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , лептин, резистин), уровень которых в сыворотке крови достоверно был связан с инсулинорезистентностью. Наиболее информативным показателем в прогнозировании инсулинорезистентности было снижение секреции грелина. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что цитокиновая система вовлечена в патогенез инсулинорезистентности и стеатоза у больных ХГС. Выявленные корреляционные взаимосвязи с ИМТ, отношением ОТ/ОБ; стеатозом печени, инсулином и НОМА-индексом позволяют расценивать снижение секреции грелина и повышение продукции лептина, резистина и ФНО- α как компонент, участвующий в формировании инсулинорезистентности и метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С.

Список литературы

1. Cobbold J.F. Lipid profiling of pre-treatment liver biopsy tissue predicts sustained virological response in patients with chronic hepatitis C /Cobbold J.F., Cox I.J., Brown A.S. [et al.] // *Hepatology Res.* – 2012. - Jul;42(7):714-20.
2. Cummings D.E. Roles for ghrelin in the regulation of appetite and body weight. / Cummings D.E., Shannon M.H. // *Arch Surg* 2003; 138: 389—396.
3. Dixit V.D. Ghrelin inhibits leptin and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T-cells. / Dixit V.D., Schaffer E.M., Pale R.S. et al. // *J Clin Invest* 2004; 114: 57—66.
4. Ioannou G.N. Prevalence and trends of insulin resistance, impaired fasting glucose, and diabetes. / Ioannou GN, Bryson CL, Boyko EJ. // *J Diabetes Complications* 2007; 21:363–370
5. Hui J.M. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. / Hui JM, Sud A, Farrell GC, et al. // *Gastroenterology* 2003;125:1695–1704.
6. Hivert M.F. Associations of Adiponectin, Resistin, and TNF- α with Insulin Resistance / Hivert M.F., Meigs J.B. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — № 93(8). -P. 3165-72.

7. Jalil S. Chronic HCV infection causes insulin resistance—a meta-analysis (abstr). / Jalil S, Mummad RR, Sood GK. //Gastroenterology 2007;132:(Suppl 2):A-784.
8. Leclercq I.A. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences. / Leclercq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, et al. // J Hepatol 2007;47:142–156
9. Marra F. Adipokines in Liver Diseases. / F. Marra, C. Bertolani. // HEPATOLOGY, Vol. 50, No. 3, 2009 -957- 969
10. Mattioli, B. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming / B. Mattioli, E. Straface, M.G. Quaranta [et al.] // J. Immunol.— 2005. – Vol. 174. – P. 6820-6828
11. Mori K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin FEBS / Mori K., Yoshimoto A., Takaya K. et al. // Lett 2000; 486 (3): 213—216.
12. Shaheen M. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / Shaheen M, Echeverry D, Oblad MG, et al. // Diabetes Res Clin Pract 2007;75:320–326.
13. Tomita, K. Tumor necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of nonalcoholic steatohepatitis in mice / K. Tomita, G. Tamiya, S. Ando [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55. – P. 415-424
14. Tsochatzis, E. The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases / E. Tsochatzis, G.V. Papatheodoridis, A.J. Archimandritis // Am. J. Gastroenterol. –2006. – Vol. 101 (11). – P. 2629-2640
15. Zein C.O. Chronic hepatitis C and type II diabetes mellitus: a prospective cross-sectional study. / Zein CO, Levy C, Basu A, et al. // Am J Gastroenterol 2005;100:48–55

Рецензенты:

Агранович Н.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь;

Малецкая О.В., д.м.н., профессор, зав. лабораторией эпидемиологии, заместитель директора по противоэпидемической работе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт, г. Ставрополь.