

СОДЕРЖАНИЕ ЛЕПТИНА И АДИПОНЕКТИНА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНО-ЖИРОВОГО ОБМЕНА

Т.В. Антонова^{1,2}, Н.С. Жевнерова^{1,2}, М.А. Романова¹, А.Н. Холодная¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Leptin and Adiponectin Levels in Patients with Chronic Hepatitis C with Carbohydrate and Lipid Metabolism Disorders

T.V. Antonova^{1,2}, N.S. Zhevnerova^{1,2}, M.A. Romanova¹, A.N. Kholodnaya¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

² Federal Centre of Heart, Blood and Endocrinology named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить содержание лептина и адипонектина в крови больных хроническим гепатитом С в сопоставлении с компонентами метаболического синдрома, биохимическими характеристиками и стадией фиброза печени.

Материалы и методы. Содержание лептина и адипонектина в крови определили у 93 больных хроническим гепатитом С в возрасте от 20 до 55 лет с малосимптомным течением заболевания и минимально выраженным фиброзом печени в большинстве случаев. Оценивали связь между содержанием лептина и адипонектина в крови и метаболическими нарушениями, биохимической активностью гепатита, стадией фиброза печени.

Результаты. Абдоминальное ожирение выявлено в 40 % случаев, избыточная масса тела — в 41 %, инсулинорезистентность — в 36,6 %. У большинства больных уровень лептина и адипонектина был в пределах нормальных колебаний. Средний показатель лептина был достоверно выше у пациентов с минимальным фиброзом печени в сравнении с выраженным и тяжелым фиброзом ($r = -0,402$, $p = 0,018$). У больных гепатитом, вызванным HCV генотипа 3a, средний уровень адипонектина был ниже, чем у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1b. Достоверно более высокие показатели лептина и низкие адипонектина были у больных хроническим гепатитом С с абдоминальным ожирением, повышенной массой тела в сравнении с пациентами без этих нарушений обмена. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем лептина и индексом массы тела ($r = 0,358$, $p = 0,001$), окружностью талии ($r = 0,292$, $p = 0,01$); отрицательная корреляционная связь между уровнем адипонектина и индексом массы тела ($r = -0,435$, $p < 0,021$), окружностью талии ($r = -0,386$, $p = 0,001$).

Заключение. У больных хроническим гепатитом С уровень лептина и адипонектина в крови ассоциирован с абдоминальным ожирением, избытком массы тела. Выявлена связь уровня лептина со стадией фиброза печени, найдены различия уровня адипонектина в крови у больных, инфицированных HCV генотипа 3a и 1b.

Ключевые слова: хронический гепатит С, абдоминальное ожирение, лептин, адипонектин, инсулинорезистентность, углеводно-жировой обмен, метаболический синдром.

Abstract

Aim: to analyze leptin and adiponectin serum levels in patients with chronic hepatitis C in comparison with metabolic syndrome components, biochemical features and stage of hepatitis.

Materials and methods: In 93 patients with chronic HCV in age 20-55 with a few symptomatic HCV-infection and minimal liver fibrosis stage serum leptin and adiponectin was measured. Associations between leptin, adiponectin and metabolic abnormalities, biochemical features, and hepatic fibrosis were determined.

Results: Abdominal obesity was revealed at 40 % patients, overweight — at 41 %, insulin resistance — at 36,6 % cases. The leptin and adiponectin levels were within normal limits range at most patients. Patients with minimal liver fibrosis had higher index of leptin by comparison to patients with moderate and severe fibrosis ($r = -0,402$, $p = 0,018$). In patients with HCV genotype 3a the adiponectin level was below, than in HCV genotype 1b. Patients with abdominal obesity and overweight had higher leptin and lower adiponectin indexes by comparison to patients without these metabolic abnormalities. Direct cross-correlation between the leptin level and body mass index ($r = 0,358$, $p = 0,001$), waist circumference ($r = 0,292$, $p = 0,01$); negative cross-correlation between the adiponectin level and body mass index ($r = -0,435$, $p < 0,021$), waist circumference ($r = -0,386$, $p = 0,001$) were displayed.

Conclusion: Leptin and adiponectin blood levels in HCV-patient is associated with abdominal obesity and overweight. The connection of leptin level and liver fibrosis stage was revealed. Difference of adiponectin level in HCV-patients with 3a and 1b genotypes of virus was found.

Key words: chronic hepatitis C, abdominal obesity, leptin, adiponectin, insulin resistance, carbohydrate and lipid metabolism, metabolic syndrome.

Введение

В настоящее время получены многочисленные подтверждения связи хронической HCV-инфекции и различных метаболических нарушений, наиболее значимые из которых касаются углеводно-жирового обмена.

Имеются данные о более частом выявлении метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета типа 2 у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в сравнении с популяционными показателями [1–3]. Показано, что ИР и сахарный диабет типа 2 гораздо чаще встречаются при ХГС, чем при других хронических заболеваниях печени [4–6].

Некоторые авторы рассматривают ХГС как один из факторов, вызывающих дисбаланс эндокринной активности жировой ткани и развитие метаболического синдрома [7, 8]. Инсулинорезистентность является признанным патогенетическим звеном в развитии метаболического синдрома, важную роль в её формировании играют гормоны висцеральной жировой ткани — адипокины. Наиболее изученными из известных на сегодня адипокинов являются лептин и адипонектин, которые обладают антагонистическим действием в отношении метаболизма глюкозы, липидов, процессов воспаления, иммунитета, фиброгенеза.

Лептин — белковый гормон, один из главных иммунонейроэндокринных регуляторов, ингибирует экспрессию инсулиновой м-РНК и секрецию инсулина, нарушает связывание инсулина с рецепторами в адипоцитах, снижает действие инсулина на субстрат инсулинового рецептора-1 в печени [9–11]. Таким образом, этот адипокин подавляет инсулиновый сигнал на разных уровнях и вносит значительный вклад в развитие ИР при абдоминальном ожирении (АО), которое относится к определяющим критериям метаболического синдрома.

Адипонектин (АН) — противовоспалительный адипоцитокин, повышающий чувствительность тканей к действию инсулина. Показано, что его секреция и содержание в плазме при АО снижаются и обратно коррелируют с массой жировой ткани [12, 13]. Абдоминальное ожирение сопровождается развитием дисбаланса провоспалительных цитокинов и адипоцитокинов, в частности, повышенной продукцией лептина, уменьшением синтеза АН. Дисбаланс этих биологически активных молекул, в свою очередь, вызывает снижение чувствительности периферических тканей к действию инсулина [14, 15]. Показано влияние АО на активность патологического процесса при ХГС (по уровню вирусной нагрузки и выраженности некровоспалительных изменений печеночной ткани) [16]. При ХГС прослеживается связь между

АО и ИР [17, 18]. Вместе с тем, известно, что вирус гепатита С может напрямую индуцировать развитие и прогрессию так называемой «вирусной» ИР, чаще ассоциированную с вирусом генотипа 1 [3, 19, 20], что позволяет обсуждать особенности нарушений углеводно-жирового обмена при HCV-инфекции.

Сведения литературы об уровне сывороточного АН при ХГС разноречивы. Было установлено, что его уровень повышен при хронических заболеваниях печени, особенно при HCV-инфекции, при этом он коррелирует со стадией фиброза, активностью маркеров цитолиза и воспаления печеночной ткани [3, 21]. В работе M.J. Chen et al. (2012) [22] *in vitro* установлено влияние АН на усиление клеточной пролиферации, что свидетельствует о возможном влиянии АН на фиброгенез в различных тканях, прежде всего в миокарде, печени, сосудистой стенке. Недавние исследования показали, что у больных ХГС уровень сывороточного АН существенно выше, чем при других заболеваниях печени и в контрольной группе [23, 24] и коррелирует с показателем вирусной нагрузки. Показано наличие корреляционной связи между уровнем АН и активностью АлАТ при ХГС, связь гиперадипонектинемии с тяжелым фиброзом печени и гипoadипонектинемии с выраженным стеатозом печени [23, 25, 26].

При ХГС уровень лептина ниже, чем при других заболеваниях печени, при этом выявлена положительная корреляционная связь между более высоким уровнем лептина и вирусом генотипа 1b [24]. Не удалось обнаружить корреляции уровня лептина и тяжести фиброза печеночной ткани. В то же время известно, что лептин усиливает выработку цитокинов и фагоцитарную активность клеток Купфера и макрофагов, воздействует на синусоидальные эндотелиоциты и stellatные клетки печени (HSC), что приводит к повышенной выработке фиброгенных факторов [27].

Цель исследования — оценить содержание лептина и адипонектина в крови больных в сопоставлении компонентами метаболического синдрома, биохимическими характеристиками и стадией хронического гепатита С.

Материалы и методы

Обследовано 93 больных ХГС. Среди обследованных было 43 мужчины (46 %) и 50 женщин (54%) в возрасте от 20 до 55 лет ($38,6 \pm 9,0$ лет). Диагноз ХГС установлен на основании клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических данных и обнаружения в крови маркеров вируса (HCVAb, HCV-RNA). Критериями исключения больных из исследования были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Child-

Pugh, 1973), возраст старше 55 лет, хронические заболевания печени другой этиологии, приём гепатотоксичных и иммуносупрессивных препаратов, потребление наркотических средств, хронический алкоголизм, сахарный диабет, неконтролируемая и симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая сопутствующая соматическая патология.

У 36 больных давность заболевания составила более 8 лет, у 22 больных — менее 3 лет, у 29 больных — от 3 до 8 лет. У 81 пациента методом ПЦР был определен генотип HCV. ХГС, вызванный вирусами генотипа 1b и 3a, среди обследованных больных встречался с одинаковой частотой (43% случаев), у одного пациента выявлен вирус генотипа 2.

В исследование включены пациенты с малосимптомным течением болезни, с минимальными субъективными жалобами диспептического (37,6%) и/или астеновегетативного (24,7%) характера. У 46,2% больных определялась незначительная гепатомегалия.

Лабораторное обследование больных включало стандартный набор клинико-биохимических показателей: определение в крови активности АлАТ, уровня общего билирубина, общего белка и его фракций, тимоловой пробы. Уровень общего билирубина сыворотки крови в среднем составил — $13,2 \pm 7,9$ мкмоль/л (Ме 11,00 (7,6; 16,25)). У 79% пациентов показатель был в пределах нормы, у 19,8% был повышен не более 2 норм. Активность АлАТ у большинства больных (83%) была не выше 120 Ед/л, у 26 (28%) была в пределах нормы. Повышение тимоловой пробы (≥ 5 ед.) выявлено у 39%, уровня γ -глобулинов ($\geq 19\%$) — у 42,4% больных ХГС.

Стадию фиброза печени (по шкале METAVIR) определяли методом непрямой ультразвуковой эластографии печени (Fibroscan) у 76 пациентов: у 35% обследованных фиброз печени отсутствовал (F_0), у 31,5% диагностирован легкий фиброз (F_1), у 14,5% — умеренный (F_2), у 8,5% — тяжелый фиброз (F_3) и у 10,5% — цирроз печени (F_4). Таким образом, выраженный фиброз печени ($F_3 - F_4$) выявлен в 19% случаев.

В соответствии с задачами исследования проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ) с помощью индекса Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Абдоминальное ожирение устанавливали при окружности талии у мужчин — равной или более 94 см, у женщин — равной или более 80 см в соответствии с критериями IDF 2005 г.

Показатели липидного спектра сыворотки венозной крови: триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов (Roche, Германия) на анализаторе COBAS 400/700/800 (Германия).

Для выявления метаболического синдрома (МС) использовали критерии IDF 2005 г., согласно которым диагноз МС устанавливали при наличии у пациента АО и не менее двух дополнительных критериев из числа следующих: повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л; снижение уровня ХСЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин; повышение артериального давления (систолического более 130 мм рт.ст. или диастолического более 85 мм рт.ст.); повышение уровня глюкозы в плазме венозной крови натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе. В нашем исследовании сахарный диабет 2 типа, гипергликемия натощак были критериями исключения, глюкозотолерантный тест не проводился.

Содержание иммунореактивного инсулина, лептина и АН в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «DRG ELISA» (DRG Diagnostics, США). Для оценки ИР использовали индекс НОМА-ИР (Matthews D., 1985): (глюкоза натощак, ммоль/л $\times$ инсулин натощак мкЕД/мл $/22,5$). Наличие ИР подтверждали, если индекс НОМА-ИР был равен или более 2,77.

Полученные данные обрабатывали в статистической программе SPSS 16.0 for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных, а также критерий χ^2 для анализа качественных признаков. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали: $M \pm m$ — среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении данных), Ме (25%; 75%) — медиана (25-й; 75-й процентиля) для отличных от нормального распределений, n — число обследованных. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 55 больных ХГС (59%) ИМТ был в пределах нормы, у 41% обследованных обнаружена избыточная масса тела, из них у 6 пациентов — ожирение 1 степени, у одного — ожирение 3 степени. Абдоминальное ожирение выявлено у 37 (40%) больных ХГС. У 30% пациентов с АО (у 11 из 37 человек) масса тела была нормальной. Метаболический синдром выявлен у 10 больных ХГС (10,8%). Инсулинорезистентность диагностировали у 34 из 81 (36,6%) обследованных больных. При этом у 17 больных ХГС с ИР (50%) масса тела была в норме, что согласуется с нашими данными, полученными ранее [28].

Уровень лептина в сыворотке крови натощак оценили у 76 больных ХГС. Нормальными счита-

ли значения: у мужчин — 0,5–13,8 нг/мл, у женщин — 1,1–27,6 нг/мл. Уровень лептина у больных ХГС колебался в широких пределах — от 1,15 до 66,85 нг/мл, в среднем составил $10,37 \pm 12,18$ нг/мл. Пониженные в сравнении с нормой показатели не были обнаружены, повышенные уровни лептина зарегистрированы в 7 случаях (9,2%). Достоверно более высокие показатели обнаружены у пациентов старше 40 лет, у женщин по сравнению с мужчинами, что согласуется с показателями в популяции (табл. 1).

При анализе уровня лептина в крови больных не выявлено корреляции с продолжительностью заболевания ($r=0,06$, $p=0,724$), не установлено различий средних показателей лептина при ХГС,

вызванном вирусом генотипа 1b и 3a, у пациентов с нормальными и повышенными показателями АЛАТ, тимоловой пробы, γ -глобулиновой фракции белков. Вместе с тем, в случаях с биохимическими признаками активности гепатита в 2 раза чаще встречался повышенный уровень лептина в крови: у 11% пациентов с повышенной активностью АЛАТ, и лишь у 4,6% — с нормальной активностью.

Средний показатель лептина в крови был достоверно выше у пациентов с минимально выраженным фиброзом печени в сравнении с выраженным и тяжелым фиброзом (см. табл. 1), что подтверждает отрицательная корреляционная связь средней силы между уровнем лептина и степенью фиброза печеночной ткани ($r = -0,402$, $p = 0,018$).

Таблица 1

Содержание лептина в крови больных ХГС в зависимости от клинико-биохимических данных, включая состояние углеводно-жирового обмена, активности и стадии гепатита

Сравниваемые характеристики		п — число обследованных	Лептин (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Пол	Мужской	37	3,86 (1,87; 6,65)	0,0001
	Женский	39	9,86 (5,63; 19,17)	
Возраст	Меньше 40	39	4,01 (2,49; 10,79)	0,01
	≥ 40	37	7,74 (4,48; 14,75)	
Активность АЛАТ	Норма	22	5,71 (2,74; 11,01)	0,325
	≥ 3 норм	12	7,36 (3,57; 11,47)	
Тимоловая проба	Норма	37	5,61 (2,62; 11,40)	0,225
	Повышена	26	7,36 (3,37; 16,20)	
Уровень γ -глобулинов	Повышен	28	6,61 (2,86; 10,60)	0,477
	Норма	39	5,63 (2,49; 14,28)	
Вирус	Генотипа 1b	32	6,49 (3,89; 14,71)	0,731
	Генотипа 3a	36	5,94 (2,67; 13,49)	
Стадия фиброза печени (по шкале METAVIR) (кПа)	$\leq 6,5$ (F = 0-1)	19	10,01 (3,66; 18,74)	0,046
	$> 6,5$ (F = 2 – 4)	15	3,93 (1,95; 7,74)	
Абдоминальное ожирение	Есть	32	8,49 (4,28; 21,45)	0,001
	Нет	44	4,21 (2,08; 8,36)	
Повышенная масса тела	Есть	32	8,49 (4,27; 19,52)	0,003
	Нет	44	4,27 (2,41; 9,12)	
Инсулинорезистентность	Есть	31	6,74 (2,49; 15,36)	0,760
	Нет	43	5,93 (3,27; 10,01)	
Повышение уровня ТГ	Есть	7	2,90 (1,96; 11,86)	0,477
	Нет	66	5,93 (2,71; 13,42)	
Снижение содержания ХСЛПВП	Есть	28	6,61 (2,81; 13,49)	0,289
	Нет	45	5,63 (2,07; 12,55)	
Эпизоды повышения артериального давления	Есть	19	5,04 (2,40; 7,70)	0,039
	Нет	56	6,84 (3,23; 17,70)	
Метаболический синдром	Есть	8	9,80 (5,94; 15,02)	0,148
	Нет	68	5,86 (2,91; 11,70)	

Достоверно более высокие показатели лептина были у больных ХГС с АО (8,49 (4,28;21,45) и избыточной массой тела (8,49 (4,27; 19,52), в сравнении с пациентами без этих нарушений обмена (соответственно 4,21 (2,08; 8,36) нг/мл, $p=0,001$); и 4,27 (2,41; 9,12) нг/мл, $p=0,003$). Вероятно, полученные данные можно объяснить развитием резистентности к лептину у больных с метаболическими нарушениями, обусловленными АО. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем лептина и ИМТ ($r=0,358$, $p=0,001$), уровнем лептина и наличием АО ($r=0,292$, $p=0,01$). Повышение содержания лептина в крови наблюдалось у 15,6% больных с АО (5 из 32), лишь у 2 из 44 больных без АО (4,6%).

У больных ХГС при наличии или отсутствии изменения показателей липидного обмена, характеризующих компоненты МС (уровень ТГ и ХСЛПВП), различий в среднем уровне лептина в крови не выявлено. Не выявлено корреляций между уровнем

лептина и наличием метаболического синдрома, эпизодами повышения артериального давления, уровнем глюкозы, триглицеридов и ХСЛПВП, уровнем инсулина. В то же время повышение уровня лептина чаще наблюдалось у больных с содержанием ХСЛПВП ниже нормы (14,3%), чем у больных с ХСЛПВП в пределах нормы (4,4%).

Уровень АН в сыворотке крови натошак оценивали у 71 больного ХГС, в норме показатель колеблется в широких пределах от 3 до 20 мг/мл, у женщин выше, чем у мужчин. Уровень АН ниже 4 мг/мл свидетельствует о высоком риске развития ИР, выше 10 мг/мл о низком риске развития ИР. Уровень АН у обследованных больных колебался от 3,12 до 99,25 мг/мл, в среднем $26,47 \pm 18,18$ мг/мл.

Не выявлено достоверных различий уровня АН при разных степенях биохимической активности гепатита в зависимости от повышения активности АЛАТ, уровня гамма-глобулинов, тимоловой пробы (табл. 2).

Таблица 2

Содержание адипонектина в крови больных ХГС в зависимости от клинико-биохимических данных, включая состояние углеводно-жирового обмена, активности и стадии гепатита

Сравниваемые характеристики		п – число обследованных	Адипонектин (мкг/мл) Ме (25%;75%)	p
Пол	Мужской	36	18,65 (10,95; 25,34)	0,002
	Женский	35	25,59 (20,56; 42,58)	
Возраст	Меньше 40	36	21,75 (14,82; 33,53)	0,887
	≥40	35	22,53 (10,97; 39,18)	
Активность АЛАТ	Норма	21	21,01 (10,68; 30,67)	0,548
	≥ 3 норм	10	21,35 (10,08; 22,83)	
Тимоловая проба	Норма	33	18,38 (11,85; 30,52)	0,155
	Повышена	25	22,53 (20,23; 33,83)	
Уровень γ-глобулинов	Повышен	27	22,74 (12,07; 30,88)	0,870
	Норма	35	22,33 (14,36; 34,71)	
Вирус	Генотипа 1b	29	23,12 (20,20; 37,39)	0,042
	Генотипа 3a	35	20,56 (10,97; 26,64)	
Стадия фиброза печени (по шкале METAVIR) (кПа)	≤6,5 (F = 0-1)	17	26,30 (20,78; 50,62)	0,267
	>6,5 (F = 2–4)	13	23,50 (12,91; 35,23)	
Абдоминальное ожирение	Есть	29	20,56 (10,59; 26,55)	0,077
	Нет	42	23,38 (17,78; 34,80)	
Повышенная масса тела	Есть	30	22,00 (11,65; 26,61)	0,311
	Нет	41	22,74 (15,28; 34,90)	
Инсулинорезистентность	Есть	28	22,01 (14,64; 36,80)	0,634
	Нет	41	22,33 (13,01; 30,52)	
Повышение уровня ТГ	Есть	7	21,98 (10,39; 26,16)	1,0
	Нет	61	22,33 (14,51; 34,56)	
Снижение содержания ХСЛПВП	Есть	26	19,56 (10,91; 22,58)	0,004
	Нет	42	25,69 (15,82; 37,82)	
Эпизоды повышения АД	Есть	18	15,28 (8,34; 27,45)	0,024
	Нет	52	22,64 (16,35; 35,20)	
Метаболический синдром	Есть	8	15,47 (8,52; 23,12)	0,078
	Нет	63	22,53 (15,10; 34,71)	

Нами найдены различия уровня АН у больных ХГС, инфицированных вирусами разных генотипов. У больных с HCV-инфекцией, вызванной вирусом генотипа 3а, имелась тенденция к меньшим значениям АН, по сравнению с больными, инфицированными HCV генотипа 1b (соответственно 20,56 (10,97; 26,64) и 23,12 (20,20; 37,39), $p=0,042$). Обнаружена отрицательная корреляционная связь слабой силы при сопоставлении уровня АН и степени фиброза ($r = -0,095$, $p < 0,05$).

Адиопонектин ниже 4 мг/мл (свидетель риска развития ИР) оказался только у одного больного ХГС (мужчина 30 лет). Нами не выявлено связи уровня АН с наличием ИР у обследованных больных. У больных ХГС с АО и повышенной массой тела уровень АН был достоверно ниже, чем при их отсутствии (см. табл. 2), что подтверждает отрицательная корреляционная связь умеренной силы между уровнем АН и повышенным ИМТ ($r = -0,435$, $p < 0,021$); уровнем АН и окружностью талии, то есть наличием АО ($r = -0,386$, $p = 0,001$). У больных ХГС с эпизодами повышения артериального давления в анамнезе, сниженным содержанием в крови ХСЛПВП, при диагностированном МС уровень АН также был ниже, чем в случаях без нарушений углеводно-жирового обмена.

При сопоставлении уровней лептина и АН в сыворотке крови больных ХГС не выявлено связи между этими адипокинами ($r = 0,058$ $p = 0,727$).

Заключение

Таким образом, уровень лептина и адипонектина в крови у большинства больных ХГС находится в пределах нормальных колебаний. Нами подтверждена связь этих показателей с нарушениями углеводно-жирового обмена (абдоминальным ожирением, избыточной массой тела) [12–15], прослежена связь уровня адипонектина со снижением содержания в крови холестерина липопротеинов высокой плотности и метаболическим синдромом.

Выявленные более высокие уровни лептина в крови у больных ХГС с минимальными ($F_0 - F_1$) в сравнении продвинутыми ($F_2 - F_4$) стадиями фиброза печени, возможно, связаны с профибриногенным эффектом этого адипокина [27, 29], который проявляется в условиях нарушения углеводно-жирового обмена.

Найденные различия уровня адипонектина в крови у больных ХГС, инфицированных вирусами разных генотипов, требуют дальнейшего изучения для оценки роли вирусов в генезе нарушений углеводно-жирового обмена при HCV-инфекции.

Литература

1. Mason, A.L. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection / A.L. Mason [et al.] // *Hepatology*. — 1999. — V. 29 (2). — P. 328–333.

2. Shintani, Y. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Y. Shintani [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — V. 126. — P. 840–848.

3. Hung, C.H. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C / C.H. Hung [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — V. 29. — P. 1086–1093.

4. Байжанова, Ж.Ж. Метаболический синдром и инсулинорезистентность у больных хроническим гепатитом С / Ж.Ж. Байжанова, Т.М. Игнатова, Т.П. Некрасова // *Терапевтический архив*. — 2010. — Т. 82, № 10. — С. 51–56.

5. Романова, М.А. Клинико-патогенетическое значение инсулинорезистентности при хроническом гепатите С : дис. ...канд. мед. наук / М.А. Романова. — СПб.: СПбГМУ, 2011. — 119 с.

6. Serfaty, L. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data / L. Serfaty, J. Capeau // *Liver Intern.* — 2009. — V. 29 (2). — P. 13–25.

7. Tiftikci, A. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: relationship with steatosis and fibrosis / A. Tiftikci // *Arch Med Res*. — 2009. — V. 40. — P. 294–298.

8. Kukla, M. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis / M. Kukla // *Mol Med*. — 2011. — V. 17 (11–12). — P. 1397–1410.

9. Havel, P.J. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss / P.J. Havel [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. — 1996. — V. 81 (12). — P. 4406–4413.

10. Pallett, A.L. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets / A.L. Pallett [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun*. — 1997. — V. 238 (1). — P. 267–270.

11. Szanto, I. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line / I. Szanto, C.R. Kahn // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2000. — V. 97 (5). — P. 2355–2360.

12. Arita, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity / Y. Arita [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. — 1999. — V. 257. — P. 79–83.

13. Lindsay, R.S. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R.S. Lindsay [et al.] // *Lancet*. — 2002. — V. 360. — P. 57–58.

14. Guilherme, A. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes / A. Guilherme [et al.] // *Nat Rev Mol Cell Biol*. — 2008. — V. 9 (5). — P. 367–377.

15. Stepien, M. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results / M. Stepien [et al.] // *Med Sci Monit*. — 2011. — V. 17 (11). — P. 13–18.

16. Tsuzura, H. Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C / H. Tsuzura [et al.] // *Intern Med*. — 2013. — V. 52 (15). — P. 1665–1673.

17. Eguchi, Y. Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation / Y. Eguchi [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — V. 29 (2). — P. 213–220.

18. Kobayashi, Y. Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C / Y. Kobayashi [et al.] // *J Gastroenterol*. — 2011. — V. 46 (4). — P. 529–535.

19. Kawaguchi, T. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi [et al.] // *Gastrointes-*

tinal, Hepatobiliary and Pancreatic Pathol. — 2004. — V. 165 (5). — P. 1499–1508.

20. Douglas, M.W. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C / M.W. Douglas, J. George // *World J Gastroenterol.* — 2009. — V. 15 (35). — P. 4356–4364.

21. Tacke, F. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo / F. Tacke [et al.] // *J Hepatol.* — 2005. — V. 42. — P. 666–673.

22. Chen, M.J. The promoting effect of adiponectin in hepatocellular carcinoma / M.J. Chen // *J Surg Oncol.* — 2012. — V. 106. — P. 181–187.

23. Corbetta S. Fibrosis is associated with adiponectin resistance in chronic hepatitis C virus infection / S. Corbetta [et al.] // *Eur J Clin Invest.* — 2011. — V. 41 (8). — P. 898–905.

24. Rincon-Sanchez A.R. Relationship of leptin and adiponectin levels with expression of ADR1 and ADR2, viral load and infecting HCV-genotip in Mexican patients with chronic hepatitis C virus infection / A.R. Rincon-Sanchez [et al.] // *Journal of Hepatology.* — 2014. — V. 60 (1). — P. 479–480.

25. Petit, J.M. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients / J.M. Petit [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2005. — V. 90 (4). — P. 2240–2243.

26. Siagris, D. Serum adiponectin in chronic hepatitis C and B / D. Siagris [et al.] // *J Viral Hepat.* — 2007. — V. 14 (8). — P. 577–583.

27. Klein S. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease / S. Klein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 200. — V. 350. — P. 2549–2557.

28. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 91–96.

29. Ливзан, М.А. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме / М.А. Ливзан [и др.] // *Дневник казанской медицинской школы.* — 2014. — I (IV) март — С. 44–48.

References

1. Mason AL, Lau JY, Hoang N et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 1999; 29(2):328–333.

2. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. *Gastroenterology.* 2004; 126:840-848.

3. Hung CH, Lee CM, Chen CH, Hu TH, Jiang SR, Wang JH, Lu SN, Wang PW. Association of inflammatory and anti-inflammatory cytokines with insulin resistance in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2009; 29:1086-1093.

4. Bajzhanova ZhZh, Ignatova TM, Nekrasova TP. *Terapevticheskij arhiv.* 2010;10(82): 51-56.

5. Romanova M.A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie insulinorezistentnosti pri hronicheskom gepatite C [Clinical and Pathogenetic value of insulin resistance in chronic hepatitis C] [dissertation]. SPb (Russia): Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov; 2011. 119 (in Russian).

6. Serfaty L, Capeau J. Hepatitis C, insulin resistance and diabetes: clinical and pathogenic data. *Liver Intern.* 2009. — 29(2):13-25.

7. Tiftikci A. Serum levels of adipokines in patients with chronic HCV infection: relationship with steatosis and fibrosis. *Arch Med Res.* 2009; 40:294–298.

8. Kukla M. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med.* 2011; 17 (11-12):1397-1410.

9. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W et al. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(12): 4406-4413.

10. Pallett AL, Morton NM, Cawthorne MA, Emilsson V. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 238(1): 267-270.

11. Szanto I, Kahn CR. Selective interaction between leptin and insulin signaling pathways in a hepatic cell line. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000; 97(5): 2355-2360.

12. Arita Y, Kihara S, Ouchi N et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 257: 79-83.

13. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet.* 2002; 360: 57-58.

14. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(5): 367-377.

15. Stepien M, Rosniak-Bak K, Paradowski M et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: Preliminary results. *Med Sci Monit.* 2011; 17(11): 13-18.

16. Tsuzura H, Genda T, Sato S, Hirano K et al. Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med.* 2013; 52(15): 1665-1673.

17. Eguchi Y, Mizuta T, Ishibashi E et al. Hepatitis C virus infection enhances insulin resistance induced by visceral fat accumulation. *Liver Int.* 2009; 29(2): 213-220.

18. Kobayashi Y, Kawaguchi Y, Mizuta T et al. Metabolic factors are associated with serum alanine aminotransferase levels in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011; 46(4): 529-535.

19. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Gastrointestinal, Hepatobiliary and Pancreatic Pathol.* 2004; 165(5): 1499-1508.

20. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2009 Sept; 15(35): 4356-4364.

21. Tacke F, Wüstefeld T, Horn R, Luedde T, Srinivas Rao A, Manns MP, Trautwein C, Brabant G. High adiponectin in chronic liver disease and cholestasis suggests biliary route of adiponectin excretion in vivo. *J Hepatol.* 2005; 42:666-673.

22. Chen MJ, Yeh YT, Lee KT, et al. The promoting effect of adiponectin in hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol.* 2012; 106: 181-187.

23. Corbetta S, Redaelli A, Pozzi M, et al. Fibrosis is associated with adiponectin resistance in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41(8): 898-905.

24. Rincon-Sanchez AR, Rios-Guerra MA, Cordero Perez P et al. Relationship of leptin and adiponectin levels with expression of ADR1 and ADR2, viral load and infecting HCV-genotip in Mexican patients with chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology.* 2014 April; 60 (1): 479-480.

25. Petit JM, Minello A, Jooste V et al. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely related to steatosis in hepatitis C virus-infected patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(4): 2240-2243.

26. Siagris D, Vafiadis G, Michalaki M et al. Serum adiponectin in chronic hepatitis C and B. *J Viral Hepat.* 2007; 14(8): 577-583.

27. Klein S, Fontana L, Young VL et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N. Engl. J. Med., 2004; 350: 2549-2557.

28. Antonova T.V., Romanova M.A., Sergeeva E.G. Chronic hepatitis C in patients with metabolic syndrome. Jurnal Infec-tologii. 2011; 3(3): 91-96 (in Russian).

29. Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV. Dnevnik kazan-skoj medicinskoj shkoly. 2014 March; I (IV): 44-48 (in Russian).

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)499-70-58; e-mail: antonovaTV28@yandex.ru

Жевнерова Наталья Сахиевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: +7-921-184-09-24; +7-911-705-28-10; e-mail: natazhev@yandex.ru

Романова Мария Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-960-249-82-06, e-mail: mromanova81@mail.ru;

Холодная Анастасия Николаевна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: +7-904-332-10-56; e-mail: ancold@inbox.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)499-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru