

УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.А. Ковалева, Н.С. Жевнерова, Т.В. Антонова

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

The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C

V.A. Kovaleva, N.S. Zhevnerova, T.V. Antonova

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

Резюме

Цель: оценить уровень галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от биохимической активности гепатита, стадии фиброза печени, с учетом инсулинорезистентности и избыточной массы тела.

Материалы и методы. Содержание галектина-3 в сыворотке крови определили у 78 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 галектина-3 в крови и метаболическими нарушениями, биохимической активностью гепатита, стадией фиброза печени.

Результаты. У пациентов с нормальной активностью АлАТ (42 % обследованных) средний уровень галектина составил 3,17 (1,23; 5,94) нг/мл. Повышенный уровень гамма-глобулинов в крови был отмечен у 21 больного, у 15 из них также был повышен уровень галектина-3. У больных, инфицированных вирусом генотипа 1b, уровень галектина-3 был выше, чем при других генотипах. При высокой вирусной нагрузке (>500 000 МЕ/мл) средний уровень галектина-3 был выше, чем при низкой.

У трети пациентов с избыточной массой тела уровень галектина-3 был выше нормы.

ИР диагностировали у большинства (61,5 %) обследованных больных, также у этих пациентов наблюдалось повышение уровня галектина-3. При сравнении уровней галектина у больных с разной степенью фиброза достоверные различия были выявлены только при F0 – F2 ($p=0,033$).

Заключение. Уровень сывороточного галектина-3 был повышен у большинства больных хроническим гепатитом С.

Максимальное повышение уровня галектина-3 отмечалось у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3). Прослеживается связь между уровнем галектина-3 и такими составляющими метаболического синдрома, как индекс массы тела и инсулинорезистентность.

Ключевые слова: хронический гепатит С, галектин-3, фиброз печени, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

Abstract

Aim. to assess galectin-3 level in the serum of HCV patients according to the biochemical activity of hepatitis, liver fibrosis, in view of insulin resistance and overweight.

Materials and methods: The content of serum galectin-3 was detected in 78 patients with chronic hepatitis C in age from 20 to 55 years with oligosymptomatic course of the disease and minimally expressed liver fibrosis in most cases. We evaluated the association between the content of galectin-3 in the blood and metabolic disorders, biochemical activity of hepatitis and fibrosis of the liver.

Results: In patients with normal ALT levels (42 % of the patients), the average level of galectin was 3.17 (1.23; 5.94) ng / ml.

Elevated levels of gammaglobulin in blood was noted in 21 patients, 15 of them also had elevated levels of galectin-3.

Patients infected with genotype 1b, galectin-3 was higher than other genotypes.

With a high viral load (> 500,000 IU / mL), the average level of galectin-3 was higher than the lowest.

One-third of patients with overweight levels of galectin-3 was higher than normal.

MI was diagnosed in the majority (61.5 %) examinees, and in these patients, there was an increase level of galectin-3.

When comparing the levels of galectin in patients with varying degrees of fibrosis, significant differences were found only when F0 – F2 ($p = 0,033$).

Conclusion: The galectin-3 serum level was elevated in most patients with chronic hepatitis C. The maximum increase in galectin-3 was observed in patients with severe liver fibrosis (F3). The connection between the level of galectin-3 and the metabolic syndrome components such as body mass index, and insulin resistance was found.

Key words: chronic hepatitis C, galectin-3, liver fibrosis, insulin resistance, metabolic syndrome.

Введение

Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой практического здравоохранения. Несмотря на очевидные успехи в разработке противовирусной терапии и оптимистичные перспективы в отношении возможности излечения, и, следовательно, благоприятного исхода заболевания, интерес к изучению механизмов развития этой инфекции не ослабевает. Очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях, исход в цирроз печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Ключевым вопросом остается процесс прогрессирования фиброза печени у лиц с HCV-инфекцией: с научной точки зрения, требуется уточнение молекулярных механизмов развития фиброза печеночной ткани, ассоциированных с вирусом гепатита С, и оценка факторов, влияющих на темпы его прогрессирования. Бесспорно, понимание механизмов развития фиброза печени при ХГС имеет практическое значение для определения прогноза развития заболевания, рисков неблагоприятного исхода, возможности управлять этим процессом на разных его стадиях.

Установлено значение ряда факторов, которые могут оказывать отрицательное влияние на естественное течение гепатита С: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром [1].

Последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния различных метаболических показателей на течение ХГС, что вполне оправдано в связи с пониманием синдрома гепатита любого происхождения как метаболической проблемы организма. При ХГС дополнительный интерес к обменным нарушениям обусловлен способностью вируса гепатита С быть инициатором или ко-фактором в развитии значимых для течения заболевания нарушений обмена, в частности углеводно-жирового. Так, например, известным является факт влияния инсулинорезистентности (ИР) на течение ХГС, причем в ее развитии установлена роль вируса гепатита С генотипа 1b в ингибировании инсулинового каскада [2–4]. Это обстоятельство объясняет значительно более частое выявление сахарного диабета 2 типа и ИР при ХГС по сравнению с больными хроническим гепатитом В и лицами без вирусного гепатита. То есть сахарный диабет 2 типа и ИР имеют патогенетические связи с ХГС [5–8]. Имеются свидетельства связи ускорения темпов прогрессирования фиброза печени при ХГС с ИР [3].

Продолжается активный поиск маркеров, отражающих наличие и процесс развития фиброза

печени. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится, как правило, в течение 20–40 лет от момента инфицирования [9]. В связи с этим интерес представляет изучение гликопротеина галектин-3 при ХГС, который является медиатором фиброза, воспаления, роста и пролиферации фибробластов различных тканей [10].

Галектин-3 — это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству лектинов, в состав которого входит более десяти белков [11].

Лектины — углеводсвязывающие белки неиммунного происхождения. Связываясь с гликоконъюгатами клетки, они принимают непосредственное участие в разнообразных процессах меж- и внутриклеточного узнавания [12]. Интерес к исследованию галектинов вызван тем, что они экспрессируются на различных видах клеток и вовлечены в апоптоз, регуляцию клеточного цикла, некоторые из них являются маркерами трансформации клетки и медиаторами воспаления [13].

Галектин-3 присутствует в норме в эпителиальных клетках и различных клетках воспалительного инфильтрата многих органов, включая макрофаги, а также в дендритные клетки и клетки Купфера. Показано, что галектин-3 обнаруживается как вне, так и внутри клеток. Он является компонентом гетерогенного ядерного рибонуклеарного белка (hnRNP), фактора сплайсинга пре-mRNA [14]. Установлена способность этого лектина контролировать клеточный цикл и препятствовать апоптозу Т-клеток через регуляторы апоптоза Bcl-2 [15]. Кроме того, галектин-3, секретируемый моноцитами/макрофагами и эпителиальными клетками, способен как внеклеточная молекула активировать различные клетки: моноциты/макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и лимфоциты [16].

Выявлено увеличение экспрессии этого лектина при воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток при трансактивации вирусными протеинами. Установлено неоднозначное влияние этого лектина на неопластическую трансформацию. Обнаружено повышение экспрессии галектина-3 при различных типах лимфом, раке щитовидной железы [17], ее корреляция со степенью гистологической дедифференцировки и злокачественностью первичной опухоли мозга [11]. В то же время экспрессия этого лектина снижается при других типах злокачественных образований, например, при раке толстой кишки, молочной железы, яичников и шейки матки [18, 19].

Известно, что центральным звеном фиброгенеза является активация фибробластов в миофибробластах. Установлено, что галектин-3 является фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвует в развитии и прогрессировании фиброза в миокарде, печени, легких, почках [20].

В настоящее время накоплена информация о роли галектина-3 в развитии сердечной недостаточности (СН), прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании сердца. Установлено, что экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых лиц и у пациентов во время ремиссии либо в компенсаторной стадии СН, в то же время она максимальна на пике развития фиброза и воспаления.

При проведении клинических исследований было установлено, что экспрессия галектина-3 увеличивается у пациентов со сниженной функцией выброса левого желудочка независимо от этиологии СН, что послужило поводом рассматривать плазменное содержание галектина-3 как маркер последней [21, 22].

Установлены связи между уровнем галектина-3 в крови у пациентов с метаболическим синдромом и возрастом, функциональными и обменными нарушениями. Так, уровень галектина-3 коррелировал с возрастом ($r=0,318$; $p<0,001$), то есть у молодых пациентов его уровень был ниже. Высокий уровень галектина-3 обнаружен у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ($r=-0,619$; $p<0,001$) [24]. В работе В.А. Ионина и др. [25] продемонстрирована связь галектина-3 с метаболическим синдромом, причем уровень галектина-3 был выше в случаях сочетания у пациентов метаболического синдрома с фибрилляцией предсердий.

При имеющихся признаках метаболического синдрома выявлена статистически достоверная связь между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем галектина-3 ($r=-0,154$; $p=0,022$). Кроме того, снижение уровня галектина-3 напрямую коррелирует с уменьшением проявлений ИР, что также подтверждает связь этого показателя с метаболическим синдромом [20].

В работе О.М. Драпкиной и др. [20] показана связь уровня галектина со степенью выраженности фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. При том, что информация о галектине-3 при повреждениях печени ограничена небольшим числом исследований, но они показывают участие этого лептина в развитии фиброза при различных воспалительных заболеваниях печени.

Установлено в эксперименте, что экспрессия галектина-3 активируется при воспалительном заболевании печени и является связанной в пространстве и времени с индукцией и разрешением фиброза печени. Нарушение в гене галектина-3 блокирует активацию фибробластов и экспрессию проколлагена *in vitro* и *in vivo*, что заметно снижает фиброзирование печени [21].

Показано, что экспрессия галектина-3 увеличивается при фиброзе печени независимо от инициирующего агента или прогресса заболевания [22]. В экспериментах *in vitro* и различных эксперимен-

тальных моделях повреждений печени и фиброза продемонстрировано, что галектин-3 активирует пролиферацию клеточных культур и также включается в активацию миофибробластов. У пациентов с циррозом галектин-3 не выделялся печенью, а его экспрессия в гепатоцитах цирротической печени является индуцированной [23].

Таким образом, галектин-3 может рассматриваться как возможный маркер фиброза печени при ХГС. Ранее установленная связь этого показателя с метаболическим синдромом послужила основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — оценить уровень галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от биохимической активности гепатита, стадии фиброза печени, с учетом инсулинорезистентности и избыточной массы тела.

Материалы и методы

Обследовано 78 больных ХГС (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, КИБ им. С.П. Боткина). Среди обследованных было 33 мужчины (42 %) и 45 женщин (58%) в возрасте от 20 до 55 лет. Диагноз ХГС установлен на основании клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических данных, обнаружения в крови маркеров вируса (HCVAb, HCV-RNA). Критериями исключения 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.

В исследование включены пациенты с малосимптомным течением болезни, с незначительными жалобами диспептического (32%) и/или астеновегетативного (34,7%) характера. При опросе 44% пациентов указывали на периодически возникающую или постоянную «тяжесть» в правом подреберье. Несмотря на то, что ХГС у большинства пациентов (90,1%) был выявлен при профилактических осмотрах, при подробном сборе анамнеза наличие каких-либо клинических проявлений ХГС отмечали 62,7% пациентов. У 34,7% больных при объективном обследовании определялось незначительное увеличение размеров печени, что подтверждали результаты УЗИ.

Лабораторное обследование больных включало определение в крови активности АлАТ, уровня общего билирубина, тимоловой пробы, общего белка и его фракций. Уровень общего билирубина сыворотки крови в среднем составил 9,00 мкмоль/л (7,00; 13,5). У 83 % пациентов показатель был в пре-

делах нормы, у 17% был повышен не более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Активность АЛАТ в исследуемой группе составила в среднем 52,0 ед/л (29,0; 122,0), у 42% пациентов была в пределах нормы; в 47% случаев была не выше 120 Ед/л (3-кратное увеличение по сравнению с нормой). Средний показатель тимоловой пробы составил 3,6 ед/л (1,9; 5,4), повышение тимоловой пробы (более 5 ед.) выявлено у 30%. Средний уровень γ -глобулинов в крови у обследованных не отличался от показателя здоровых лиц — 17,4% (14,9; 19,2), в то же время у 33% пациентов был выше нормы (более 19%) и составил в среднем 21,35%.

Стадию фиброза печени (по шкале METAVIR) определяли методом непрямого ультразвуковой эластографии печени (Fibroscan) у 73 пациентов: у 72,6% обследованных был диагностирован фиброз печени F0–F1, у 27,4% — более тяжелые стадии фиброза. Выраженный фиброз печени (F3–F4) выявлен в 12,8% случаев.

В соответствии с задачами исследования проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ) с помощью индекса Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Содержание иммунореактивного инсулина и галектина-3 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «DRG Insulin ELISA (EIA — 2935)» (DRG Diagnostics, США). Для оценки инсулинорезистентности 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, изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали: $M \pm m$ — среднее арифметическое \pm стандартное отклонение (при нор-

мальном распределении данных), Me (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 их обсуждение

Уровень галектина-3 в сыворотке крови здорового человека колеблется в пределах от 0 до 2,28 нг/мл. У пациентов с ХГС средний уровень галектина-3 был выше показателя здоровых лиц и составил 3,64 (1,48; 5,25) нг/мл. У большинства обследованных (69,2%) уровень галектина-3 был повышен (среднее значение 3,64 нг/мл.), у 31% — был в пределах нормы (среднее значение 1,14 нг/мл).

При изучении уровня галектина-3 в исследуемой группе пациентов не выявлено корреляции этого показателя с полом ($r = -0,51$, $p = 0,659$) и возрастом пациентов ($r = -0,11$, $p = 0,925$). У 27 больных давность заболевания составила более 8 лет, у 21 больных — менее 3 лет, у 28 больных — от 3 до 8 лет. Корреляционный анализ не выявил достоверных различий уровня галектина-3 у больных с разной продолжительностью заболевания ($r = -0,089$, $p = 0,443$). Вместе с тем, наибольший уровень галектина-3 наблюдался у пациентов со сроками заболевания более 8 лет, что согласуется с данными литературы об увеличении экспрессии галектина-3 по мере прогрессирования фиброза и воспаления (22) (табл. 1).

У большинства больных ХГС активность АЛАТ была в норме или незначительно повышена. У 33 пациентов с нормальной активностью АЛАТ (42% обследованных) средний уровень галектина составил 3,17 (1,23; 5,94) нг/мл. В случаях с повышенной активностью АЛАТ (до 120 Ед/л, у 37 человек) средний уровень галектина-3 был несколько выше — 4,13 (2,63; 5,27) нг/мл. Выраженный цитолитический синдром (при активности АЛАТ выше нормы в 4–5 раз) был выявлен у 4 обследованных пациентов, средний уровень галектина-3 в группе составил 4,025 (1,64; 11,04) нг/мл.

Таблица 1

Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от пола, возраста и продолжительности заболевания

Сравниваемые характеристики		n — число обследованных	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%; 75%)	p
Пол	Мужской	33	3,94 (1,41; 6,84)	>0,05
	Женский	45	3,43 (1,87; 5,04)	
Возраст	Меньше 40	49	3,96 (2,02; 5,63)	>0,05
	≥ 40	29	3,11 (1,47; 4,57)	
Продолжительность заболевания	Меньше 3 лет	21	2,31 (1,23; 5,94)	>0,05
	Больше 8 лет	27	4,13 (1,37; 5,30)	

Корреляции между уровнем галектина-3 и активностью АлАТ не выявлено ($r=0,045$, $p=0,693$).

Известно, что галектин-3 является маркером системного воспаления. Выраженность мезенхимально-воспалительного процесса в ткани печени мы определяли по уровню тимоловой пробы и гамма-глобулинов в крови пациентов. Те или иные биохимические признаки мезенхимально-воспалительного синдрома встречались у 69,2% пациентов. Тимоловая проба была повышена у 17 человек, у 11 из них наблюдалось увеличение уровня галектина-3. Повышенный уровень гамма-глобулинов в крови был отмечен у 21 больного, у 15 из них также был повышен уровень галектина-3. Средние показатели галектина-3 представлены в таблице 2.

У 73 пациентов методом ПЦР был определен генотип HCV. ХГС, вызванный вирусами генотипа

1b и 3a, среди обследованных больных встречался с примерно одинаковой частотой (34 и 30 человек соответственно), у девяти пациентов выявлен вирус генотипа 2. У больных, инфицированных вирусом генотипа 1b, уровень галектина-3 был выше, чем при других генотипах (табл. 3).

Вирусную нагрузку определяли у 61 пациента. При высокой вирусной нагрузке ($>500\ 000$ МЕ/мл) средний уровень галектина-3 был выше, чем при низкой.

При определении уровня галектина-3 у пациентов с различными степенями фиброза печеночной ткани выяснилось, что он достигал наибольших значений на стадии фиброза F3. Так же галектин-3 был повышен при F0 – F1 (68% пациентов). При F2 средний уровень галектина-3 оставался в пределах нормы, а при F4 был незначительно выше нормы (табл. 4).

Таблица 2

Уровень галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от биохимических характеристик гепатита

Биохимические показатели/характер изменения		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Активность АлАТ (Е/л)	≤80	52	3,32 (1,62; 5,04)	>0,05
	>80	26	3,81 (1,43; 6,74)	
Тимоловая проба (Ед)	≤5	40	3,81 (1,40; 5,18)	>0,05
	>5	17	3,61 (1,41; 5,04)	
Уровень γ-глобулинов (%)	≤19	21	3,61 (1,88; 5,04)	>0,05
	>19	42	3,81 (1,46; 6,14)	

Таблица 3

Уровень галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от вирусологических показателей

Вирусологический показатель		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Генотип вируса гепатита С	Генотип 1	34	4,07 (1,87; 5,46)	>0,05
	Генотип 3	30	3,17 (1,31; 4,42)	
Вирусная нагрузка МЕ/мл	≥ 500 000	34	4,12 (1,56; 6,18)	>0,05
	< 500 000	28	3,14 (1,39; 5,02)	

Таблица 4

Содержание галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени

Сравниваемые характеристики		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Стадия фиброза печени	F0	35	3,96 (1,45; 5,30)	См. примечание к таблице 4
	F1	17	3,75 (2,14; 5,54)	
	F2	10	1,53 (0,93; 3,48)	
	F3	4	4,43 (1,30; 6,28)	
	F4	6	2,95 (1,36; 6,56)	
Стадия фиброза	F0 – F1	53	3,94 (1,85; 5,52)	0,096
	F2 – F4	20	2,70 (1,00; 4,56)	

F0 – F1 $>0,05$, F0 – F2 $p=0,033$, F0 – F3 $p>0,05$, F0 – F4 $p>0,05$, F1 – F2 $p>0,05$, F1 – F3 $p>0,05$, F1 – F4 $p>0,05$, F2 – F3 $p>0,05$, F2 – F4 $p>0,05$, F3 – F4 $p>0,05$.

В исследуемой группе больных ХГС выявлены компоненты метаболического синдрома: у 45% пациентов обнаружен повышенный ИМТ, у большинства больных (62%) диагностирована ИР. У трети пациентов с избыточной массой тела уровень галектина-3 был выше нормы.

ИР диагностировали у большинства (61,5%) обследованных больных, также у этих пациентов наблюдалось повышение уровня галектина-3 (табл. 5).

При сравнении уровней галектина у больных с разной степенью фиброза достоверные различия были выявлены только при F0 – F2 ($p = 0,033$).

Таким образом, уровень галектина-3 в сыворотке крови был повышен у большинства обследованных больных хроническим гепатитом С. Максимальное повышение уровня галектина-3 отмечалось у пациентов с выраженным фиброзом печени (F 3). Прослеживается связь между уровнем галектина-3 и такими компонентами метаболического синдрома, как индекс массы тела, и инсулинорезистентность.

Таблица 5

Содержание галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от наличия инсулинорезистентности и избыточной массы тела

Показатель		п — число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Ме (25%;75%)	p
Индекс массы тела	Повышен	35	4,00 (1,45; 6,83)	>0,05
	В норме	43	3,20 (1,99; 4,98)	
Инсулинорезистентность	Есть	48	3,65 (1,51; 5,19)	>0,05
	Нет	29	3,19 (1,37; 5,38)	

Литература

1. Рудакова, А.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 91–98.
2. Douglas M.W., George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C // World J Gastroenterol. 2009 Sept; 15(35): 4356–4364.
3. Антонова, Т.В. Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно — жирового обмена / Т.В. Антонова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 71–78.
4. Lonardo A., Ballestri S., Adinolfi L.E. et al. Hepatitis C virus — infected patients are 'spared' from the metabolic syndrome but not from insulin resistance. A comparative study of nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus — related steatosis // Can J Gastroenterol. 2009; 23(4): 273–278.
5. 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.
6. 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.
7. Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. / Г.Ф. Трифонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 267–274.
8. Dumic J, Dabelic S, Flo gel M. Galectin — 3: an open — ended story. // Biochim Biophys Acta 2006; 1760:616–35
9. Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R, Bruni CB. Galectin genes: regulation of expression. // Glycoconj J. 2004; 19:441–449.
10. Troncoso M.F., Elola M.T., Croci D.O., Rabinovich G.A. Integrating structure and function of 'tandem — repeat' galectins. // Front Biosci (Schol Ed). 2012; 4:864–887.
11. Patterson R.J., Wang W., Wang J.L. Understanding the biochemical activities of galectin — 1 and galectin — 3 in the nucleus // Glycoconjugate J. 2004; 19: 499–506.

12. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins // Biochim Biophys Acta. — 2002; 1572: 263–273.
13. Yang R.Y., Hsu D.K., Liu F.T. Expression of galectin — 3 modulates T — cell growth and apoptosis. // Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93:6737–6742.
14. Юшков, П.В. Галектин — 3 в дифференциальной диагностике и прогнозировании фолликулярных опухолей щитовидной железы / П.В. Юшков, С.С. Антонова, А. Бартолази // Архив патологии. — 2004. — Т. 66, № 2. — С. 39–42.
15. Califice S, Castronovo V, Van Den Brûle F. Galectin — 3 and cancer (Review). // Int J Oncol. 2004; 25:983–992.
16. Fukumori T, Kanayama HO, Raz A. The role of galectin — 3 in cancer drug resistance. // Drug Resist Updat. 2007; 10:101–108.
17. Neil C. Henderson, Alison C. Mackinnon, Sarah L. Farnworth, Françoise Poirier, Francesco P. Russo, John P. Iredale, Christopher Haslett, Kenneth J. Simpson, and Tariq Sethi, Author Affiliations. Galectin — 3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, National Academy of Sciences, 2006; 103 (13):5060–65
18. Лакомкин, С.В. Галектин — 3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности / С.В. Лакомкин, А.А. Скворцов, Т.В. Горюнова // Кардиология. — 2012. — Т. 3. — С. 45–52.
19. Мельник, А.А. Диагностическая ценность галектина — 3 как биомаркера сердечной недостаточности / А.А. Мельник // Здоров'я України. — Київ, 2015. — Т. 2. — С. 32–33.
20. Драпкина, О.М. Прогностическое значение определения уровня галектина — 3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О.М. Драпкина, Т.А. Деева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2015. — Т. 14, № 5. — С. 40–47.
21. Carla Iacobi, Stefano Menini, Galectin — 3: An emerging all — out player in metabolic disorders and their complications // Glycobiology 2014; 25(2):136–150
22. Yilmaz H., Cakmac M., Inan O. Et al. Increased levels of galectin — 3 were associated with prediabetes and diabetes:

new risk factor? // J Endocrinol Invest. 2015 May;38(5):527 – 533.

23. Гямджян, К.А. Галектин – 3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К.А. Гямджян, О.М. Драпкина, М.А. Максимов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 82, № 1. – С. 51 – 55.

24. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // АГ. – 2011. – Т. 4. – С. 305 – 315.

25. Ионин, В.А. Галектин – 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ионин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 462 – 469.

References

1. Rudakova AV Gusev DA, Uskov AN Lobzin Y. Antiviral therapy of chronic hepatitis C (genotype 1) in Russia: the cost and effectiveness. // Journal of Infectology. 2015-T.7, №1.- pp 91-98

2. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic

3. hepatitis C. //World J Gastroenterol. 2009 Sept; 15(35): 4356-4364.

4. T.V. Antonova, N.S. Zhevnerova, M.A. Romanova, A.N. Kholodnaya, D.A.Lioznov

5. The contents of leptin and adiponectin in the blood in patients with chronic hepatitis C with disorders of carbohydrate and fat metabolism// J. Infectology Volume 6, number 3, 2014, p.71-78

6. Lonardo A., Ballestri S., Adinolfi L.E. et al. Hepatitis C virus-infected patients are 'spared' from the metabolic syndrome but not from insulin resistance. A comparative study of nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus-related steatosis // Can J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 273-278.

7. 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.

8. Antonova TV Romanova MA Sergeeva EG Chronic hepatitis tit-C in patients with metabolic syndrome-IOM // Journal infektology- 2011, Vol.3, №3.- S.91-96

9. G.F. Trifonova, I.A. Levakova, D.D. Bolsun, S.L. Mukomolov

10. Acute and chronic hepatitis C in the Russian Federation in 1994-2013 years.//

11. Infection and Immunity 2014, T. 4, number 3, pp. 267-274

12. Dumić J, Dabelić S, Flo gel M. Galectin-3: an open-ended story. //Biochim Biophys Acta 2006;1760:616-35

13. Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R, Bruni CB. Galectin genes: regulation of expression.// Glycoconj J. 2004;19:441-449.

14. Troncoso MF, Elola MT, Croci DO, Rabinovich GA. Integrating structure and function of 'tandem-repeat' galectins.// Front Biosci (Schol Ed). 2012;4:864-887.

15. Patterson R.J., Wang W., Wang J.L. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus // Glycoconjugate J. – 2004. – №19. – С. 499-506.

16. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins // Biochim Biophys Acta. – 2002; 1572: 263-273.

17. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis.// Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:6737-6742.

18. Yushkov P.V., Antonova S.S., Bartolazzi A. Galectin-3 in the differential diagnosis and prognosis of follicular thyroid tumors // Archives of Pathology. – 2004. – Т. 66, № 2. – S. 39-42.

19. Califice S, Castronovo V, Van Den Br le F. Galectin-3 and cancer (Review). // Int.J.Oncol. 2004;25:983-992.,

20. Fukumori T, Kanayama HO, Raz A. The role of galectin-3 in cancer drug resistance.// Drug Resist Updat. 2007;10:101-108.

21. Neil C. Henderson , Alison C. Mackinnon , Sarah L. Farnworth , Francoise Poirier, Francesco P. Russo et al.

22. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, National Academy of Sciences, 2006, 103 (13), pp.5060-65

23. Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunov TW et al. Galectin-3 – A new marker of diagnosis and prognosis of chronic heart failure // Cardiology.- 2012. – №3. – С. 45-52.

24. Melnik AA Diagnostic value of galectin-3 as a biomarker for heart failure / A. A. Miller // Health Protection of Ukraine. -Київ 2015, N № 2.-S.32-33

25. Drapkina O.M., Deeva T.A. Prognostic Significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease//Cardiovascular Therapy and Prevention . 2015;14(5):40-47.

26. Carla Iacobini, Stefano Menini, Article: Galectin-3: An emerging all-out player in metabolic disorders and their complications// Glycobiology (Impact Factor: 3.15). 10/2014; 25(2).

27. Yilmaz H., Cakmac M., Inan O. Et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? //J. Endocrinol Investig. – 2014;

28. Gyamdzhyan KA, Drapkina M., Maksimov L. Galectin-3: Clinical and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure patients.// Journal of Cardiac Insufficiency. 2014; 82 (1): 51-55

29. Drapkina Oksana M., Dubolazova Yulia V. Application of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure // AG. 2011. №4. p 305-315

30. Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E., Vasiljeva E.Y., Soboleva A.V., Belyaeva O.D., Baranova E.I. Galectin-3 in atients with metabolic syndrome and atrial fibrillation //Arterial Hypertension 2014;20(5):462-469.

Авторский коллектив:

Ковалева Валерия Александровна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru

Жевнерова Наталья Сахиевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; к.м.н.; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; д.м.н. профессор; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: antonovavt28@yandex.ru