

Роль системного воспаления в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С

А.И. Ткаченко¹, В.В. Малеев²

¹ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия;

²ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Резюме

Системная воспалительная реакция играет ключевую роль в развитии атеросклероза, инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). ИР у больных хроническим гепатитом С (ХГС) рассматривают как возможный фактор прогрессирования фиброза, предиктор развития СД2 и компонент метаболического синдрома. Использование биомаркеров неспецифического воспаления может быть ценным инструментом для оценки рисков ИР и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХГС.

Цель исследования. Определить роль неспецифического воспаления в формировании ИР и метаболического синдрома у больных ХГС.

Материалы и методы. В исследование включено 205 больных ХГС в возрасте от 18 до 69 лет. Пациенты с ХГС рандомизированы на две группы в зависимости от наличия ИР: группа 1 – больные с НОМА-индексом $\geq 2,77$, что соответствовало ИР ($n=110$); группа 2 ($n=95$). Дополнительно исследовали уровень сывороточного железа, С-реактивного белка (СРБ), ферритина сыворотки крови и гормонов жировой ткани [лептина, резистина, адипонектина и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)].

Результаты. На всех этапах развития ИР выявлено неспецифическое воспаление (по данным ферритина, СРБ и сывороточного железа), усиливающееся по мере увеличения НОМА-индекса [Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (НОМА-ИР)] (Matthews D., 1985), метаболического синдрома и его компонентов. При анализе показателей у больных ХГС с индексом массы тела < 25 кг/м² выявлена сопряженность ИР с вялотекущим воспалением, высокой вирусной нагрузкой и гиперсекрецией ФНО- α .

Заключение. Учитывая высокую предикторную роль показателей СРБ в прогнозировании ИР, следует использовать его как суррогатный скрининговый маркер ИР у больных ХГС и проводить активную терапию выявленных нарушений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, метаболический синдром, С-реактивный белок, ферритин.

The role of systemic inflammation in the pathogenesis of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C

L.I. TKACHENKO¹, V.V. MALEEV²

¹Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Stavropol, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

The systemic inflammatory response plays a key role in the development of atherosclerosis, insulin resistance (IR) and diabetes mellitus 2-type (diabetes mellitus). IR in patients with chronic hepatitis C (CHC) is considered as a possible factor in the progression of fibrosis, a predictor of the development of DM T2 and a component of the metabolic syndrome. The use of biomarkers of non-specific inflammation can be a valuable tool for assessing the risks of IR and cardiovascular diseases in patients with chronic hepatitis C.

Aim of the study. To determine the role of nonspecific inflammation in the formation of IR and metabolic syndrome in patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods. The study included 205 patients with CHC aged 18 to 69 years. Patients with CHC are randomized into two groups depending on the presence of IR: group 1 – patients with a HOMA index ≥ 2.77 , which corresponded to IR ($n=110$); group 2 ($n=95$). The levels of serum iron, C-reactive protein (CRP), serum ferritin and adipose tissue hormones [leptin, resistin, adiponectin and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were additionally investigated.

Results. At all stages of development of IR, nonspecific inflammation was detected (according to ferritin, CRP and serum iron), increasing with increasing HOMA index [Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (НОМА-ИР)] (Matthews D., 1985), metabolic syndrome and its components. In the analysis of indicators in patients with chronic hepatitis C with a body mass index < 25 kg/m², conjugacy of IR with low-intensity inflammation, high viral load and hypersecretion of TNF- α was detected.

Conclusion. Given the high predictor role of CRP indicators in predicting IR, it should be used as a surrogate screening marker of IR in patients with chronic hepatitis C and should be actively treated for violations.

Keywords: chronic hepatitis C, insulin resistance, metabolic syndrome, C-reactive protein, ferritin.

АД – артериальное давление
АГ – артериальная гипертензия
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АО – абдоминальное ожирение
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МС – метаболический синдром
ОБ – окружность бедер
ОР – относительный риск
ОТ – окружность талии
СД – сахарный диабет
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
СРБ – С-реактивный белок
ТГ – триглицериды
ХГС – хронический гепатит С
ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
HCV – Hepatitis C Virus (вирус гепатита С)
НОМА-индекс – Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (НОМА-ИР)

HCV (вирус гепатита С) инфекция индуцирует воспалительную реакцию в гепатоцитах путем комплексных и до конца не понятных молекулярных путей, включающих прямое вирусное воздействие и косвенные механизмы с участием цитокинового пути, оксидативного стресса и индукции стеатоза печени. По совокупности выделения белков острой фазы, контролируемых локальные и системные воспалительные реакции, печень играет центральную роль в регуляции воспаления [1, 2]. Хроническое воспаление или чрезмерный воспалительный ответ могут неблагоприятно воздействовать на органы-мишени. Растет совокупность доказательств, что воспалительная реакция при хроническом гепатите С (ХГС) патогенетически связана с развитием повреждения как печени (фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома), так и внепеченочных проявлений (лимфопролиферативные заболевания, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания) [3].

Воспаление рассматривают как важнейший физиологический путь в регуляции гомеостаза на ряд экзогенных стимулов; однако хроническое воспаление или системная воспалительная реакция могут привести к повреждающим эффектам.

Системное воспаление индуцируется комплексом цитокинов, выделяемых макрофагами, а также адипоцитокинами, секретируемыми жировой тканью [4]. Ожирение и стеатоз печени часто наблюдаются среди пациентов с ХГС, что является существенным фактором риска как для неспецифического воспаления, так и для прогрессирования фиброза печени. На фоне ожирения и стеатоза повышается секреция типичных маркеров воспаления, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [5]. В ответ на стимул от ИЛ-6 синтезируется С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый главным образом в печени, и ферритин. ФНО- α и ИЛ-6 являются важными индукторами транскрипции гена ферритина, приводящие к гиперферритинемии даже без перегрузки железом у лиц с ожирением [6, 7]. Исследователи полагают, что гиперферритинемия, обусловленная избытком жировой ткани при метаболическом синдроме (МС), может быть связана со слабовыраженным воспалением. Концентрация циркулирующего СРБ считается маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также инсулинорезистентности (ИР) [8, 9].

Роли СРБ у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С посвящено относительно немного исследований [10–12]. Chung-Feng Huang и соавт. (2010) на примере 95 пациентов с ХГС выявили увеличение уровня СРБ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) [13]. Более высокие показатели СРБ ассоциировались с нарушением липидного обмена.

В настоящее время продолжается дискуссия о том, является ли СРБ маркером или потенциальным патофизиологическим медиатором сердечно-сосудистых заболеваний и ИР.

Знание комплекса механизмов, лежащих в основе воспаления, связанного с HCV-инфекцией и прогрессированием заболевания, индивидуализация соответствующих маркеров воспаления могут иметь большое значение для прогнозирования исходов ХГС и, возможно, развития новых терапевтических подходов, ориентированных на различные этапы воспалительного ответа.

Цель исследования – определить роль неспецифического воспаления в формировании ИР и МС у больных ХГС.

Материалы и методы

В исследование включено 205 больных ХГС (128 мужчин, 77 женщин) в возрасте от 18 до 69 лет. Наблюдение проводилось в течение 2014–2016 гг. в условиях кабинета амбулаторного приема на базе Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра.

Пациентов рандомизировали в зависимости от наличия ИР: группа 1 – пациенты с НОМА-ИР [Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (НОМА-IR)] $\geq 2,77$ ($n=110$), что соответствовало ИР; группа 2 – пациенты с НОМА-ИР $< 2,77$ ($n=95$). Все участники подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Обследование проводили в соответствии с национальными и международными рекомендациями по диагностике и лечению больных хроническими вирусными гепатитами. Помимо биохимических показателей исследовали уровень железа, СРБ и ферритина сыворотки крови. Нормальные показатели ферритина у мужчин составляли 20–350 мкг/л, у женщин – 10–120 мкг/л. Содержание гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, резистина и ФНО- α) определяли с использованием тест-систем фирмы «Bachem Group» (США) и «Immundiagnostik 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 (BioPreDective, Франция). Индекс массы тела (ИМТ) вычисляли методом Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$) по рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1997 г.). Наличие ИР оценивали по вычислению НОМА-индекса [Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance (НОМА-IR)] (Matthews D., 1985) [глюкоза крови натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (мкЕД/мл)/22,5]. Величина НОМА-ИР $\geq 2,77$ подтверждала наличие ИР.

МС определяли по критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005). Диагноз МС устанавливали при наличии абдоминального ожирения (АО) и дополнительно двух критериев: снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; гипертриглицеридемия (ТГ) $> 1,7$ ммоль/л; повышение глюкозы плазмы крови натощак $> 5,6$ ммоль/л, или наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2); нарушение толерантности к глюкозе; повышение систолического артериального давления (АД) > 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст. Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), АО определяли при окружности талии (ОТ) у мужчин > 94 см и > 80 см у женщин.

Критерии исключения: регулярное употребление алкоголя (более 30 г/день для мужчин и 20 г/день для женщин), лекарственные и аутоиммунные гепатиты, коинфекция с другими вирусами (HBV, HDV, HAV, HIV), беременность, заболевания крови, гемохроматоз, обострение хронических заболеваний.

Контактная информация:

Ткаченко Лариса Ивановна – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней с курсом фтизиатрии и ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России; тел.: (865-2)24-19-86, (865-2)35-94-13, 8(905)410-04-51; e-mail: larisa308@mail.ru

Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич – акад. РАН, д.м.н., проф., советник директора по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей у больных ХГС в зависимости от наличия ИР

Показатель	ХГС		p
	НОМА >2,77 (n=110/61)	НОМА <2,77 (n=95/48)	
ИМТ, кг/м ²	28,8±5,2	25,6±4,6	<0,0001
ОТ, см	94,1±18,5	82,1±14,3	<0,0001
ОТ/ОБ	0,92±0,14	0,8±0,12	<0,0001
Возраст, лет	46,0±8,5	40,8±11,6	<0,001
Возраст инфицирования, лет	32,8±9,2	30,6±10,3	>0,05
Длительность болезни, лет	13,3±7,8	10,2±6,6	<0,001
СРБ, мг/л	6,5±2,4	1,7±0,9	<0,0001
Железо, мкмоль/л	26,4±9,2	19,2±8,2	<0,0001
Ферритин, мкг/л	265,2±178,3	145,9±85,5	<0,0001
Вирусная нагрузка log ₁₀ , МЕ/мл	5,2±1,3	5,2±1,4	>0,05
ИГА Knodell, баллы	11,2±2,6	9,0±3,0	<0,0001
Фиброз, баллы METAVIR	2,8±1,0	2,0±1,2	<0,001

Примечание. В числителе – количество пациентов в группе, в знаменателе – пациенты, которым выполнена биопсия печени; количественные показатели представлены средней арифметической и стандартным отклонением; для расчета достоверности использован критерий Манна–Уитни.

Обработку полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 7. Для каждой серии результатов определяли среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовали таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 , с поправкой

Йейтса, относительный риск (ОР) и соответствующие им 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), положительной (PPV) и отрицательной предсказательной ценностью (NPV), точностью (Ac). Эти показатели выражали в процентах. Достоверность различий в группах принята при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 205 больных ХГС мужчины составляли 62,4% (128/205). Пациенты были трудоспособного возраста 44,2±10,3 года, с возрастом инфицирования в 32,0±10,4 года. ИР по данным НОМА-индекса выявлена у 53,7% (110/205) пациентов, стеатоз печени – у 61 (29,8%) человека с ХГС, МС – у 46 (22,4%) человек, артериальная гипертензия (АГ) – у 98 (47,8%) больных.

Повышение уровня СРБ ≥ 3 мг/л зафиксировано у 63,4% (130/205), показатели ферритина и сывороточного железа превышали норму соответственно у 30,4% (62/205) и 22,9% (47/205) человек. У 42,4% больных ХГС (87/205) выявлен продвинутый фиброз печени ≥ 3 баллов по шкале METAVIR, из них цирроз печени у 66,7% (58/87). ИР не зависела от гендерных показателей, генотипа вируса и величины вирусной нагрузки.

Как видно из **табл. 1**, пациенты с ИР достоверно старше, с большей продолжительностью заболевания. Наличие ИР у больных ХГС зависело не только от антропометрических показателей и АО, но и от более выраженной воспалительной реакции, проявляющейся в высоких значениях СРБ, сывороточного железа и ферритина, а соответственно и более высоких показателей индекса гистологической активности и фиброза печени.

Анализ лабораторных показателей у больных ХГС в зависимости от уровня НОМА-индекса выявил, что чем старше больные ХГС (в том числе в момент инфицирования), тем выше показатели НОМА-ИР (**табл. 2**).

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных ХГС в зависимости от уровня НОМА-индекса

Фактор	НОМА-ИР <2 (n=68/34)	НОМА-ИР 2<4 (n=80/48)	НОМА-ИР ≥ 4 (n=57/27)	F	p
Возраст, лет	38,8±10,5	46,5±9,4	45,2±8,4	13,2	<0,001
Возраст инфицирования, лет	29,4±10,0	33,3±9,8	32,3±8,9	3,2	0,045
Длительность болезни, лет	9,4±6,1	13,2±8,0	12,9±7,1	6,0	0,003
ИМТ, кг/м ²	25,4±5,1	26,5±3,6	30,6±5,6	20,5	<0,001
ОТ, см	81,4±15,0	85,9±13,5	100,7±19,6	24,7	<0,001
ОТ/ОБ	0,79±0,12	0,85±0,11	0,98±0,14	38,6	<0,001
Холестерин, ммоль/л	4,8±1,1	4,5±1,4	5,1±1,6	3,2	0,042
ТГ, ммоль/л	1,1±0,5	1,2±0,6	1,5±0,6	8,2	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,0±0,4	0,9±0,3	10,6	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,9	3,0±1,1	3,5±1,3	3,7	0,03
ЛПОНП, ммоль/л	0,5±0,2	0,6±0,3	0,7±0,3	8,5	<0,001
Коэффициент атерогенности	3,3±1,6	4,2±2,8	4,9±2,3	7,5	<0,001
СРБ, мг/л	2,1±1,7	4,2±2,4	7,7±2,0	113,7	<0,001
Железо, мкмоль/л	19,3±6,9	24,4±8,9	26,8±9,5	13,1	<0,001
Ферритин, мкг/л	150,6±94,6	217,4±171,2	269,5±163,3	10,2	<0,001
ИГА Knodell, баллы	8,7±3,0	10,8±2,6	11,0±2,5	14,8	<0,001
Фиброз, баллы	1,9±1,2	2,6±1,1	2,7±1,3	10,3	<0,001

Примечание. Показатели представлены средней и стандартным отклонением; для расчета достоверности использован однофакторный дисперсионный анализ; в числителе – количество пациентов в группе, в знаменателе – пациенты, которым выполнена биопсия печени.

Таблица 3. Факторы сопряженности с увеличением НОМА-индекса у больных ХГС [n (%)]

Показатель	НОМА-ИР <2 (n=68)	НОМА-ИР 2<4 (n=80)	НОМА-ИР ≥4 (n=57)	χ ²	p
Генотип 1	33(48,5)	55(68,8)	35(61,4)	8,4	>0,05
Мужчины	39(57,4)	50(62,5)	39(68,4)	2,6	>0,05
СД2	10(14,7)	7(8,8)	30(52,6)	59,7	<0,001
ИМТ≥30 кг/м ²	11(16,2)	13(16,3)	29(50,9)	40,8	<0,001
Ферритин > N	16(23,5)	23(28,8)	23(40,4)	6,3	>0,05
Железо > N	6(8,8)	21(26,3)	20(35,1)	19,5	<0,001
СРБ ≥3 мг/л	18(26,5)	55(68,8)	57(100,0)	118,5	<0,001
Вирусная нагрузка ≥6log ₁₀ , МЕ/мл	19(27,9)	32(40,0)	20(35,1)	3,2	>0,05

Примечание. Для расчета достоверности использован критерий χ² для многопольных таблиц сопряженности с поправкой Йейтса для малых групп. Верхняя граница нормы ферритина для мужчин – 350 мкг/л, для женщин – 120 мкг/л; сывороточного железа – 30,1 мкмоль/л.

С увеличением показателей НОМА-ИР возрастали значения атерогенных субфракций холестерина [ТГ, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)] на фоне снижения ЛПВП, что соответствует дислипидемии IV типа по классификации D. Fredrikson (1970) и параметрам МС. Этот тип дислипидемии является достаточно атерогенным, что нашло отражение в максимальных значениях коэффициента атерогенности у пациентов с НОМА-ИР ≥2.

При повышении НОМА-ИР ≥2 показатели ОТ и отношение ОТ/окружность бедер (ОБ) соответствовали параметрам АО, которое является ключевым моментом формирования ИР.

Пропорционально увеличению НОМА-индекса увеличивались показатели неспецифических маркеров воспаления – СРБ, сывороточного железа и ферритина. На фоне увеличения значений НОМА-ИР увеличивались показатели гистологической активности по индексу Knodell и индекс фиброза по шкале METAVIR с максимальными значениями в группе больных с НОМА-ИР ≥4.

При анализе многопольных таблиц сопряженности с величиной НОМА-ИР отмечена достоверная зависимость ожирения, СД, неспецифических маркеров воспаления: СРБ и сывороточного железа с увеличением НОМА-ИР ≥2 (табл. 3).

Проведен анализ взаимосвязи выявленных нарушений углеводного обмена с основными клиническими ха-

рактеристиками заболевания. Помимо высокой корреляционной связи с показателями, определяющими величину НОМА-ИР (глюкоза и инсулин), выявлено наличие прямой корреляционной связи индекса ИР с показателями СРБ ($r=0,855$; $p<0,0001$) и уровнем ферритина ($r=0,33$; $p=0,01$). Выявлена слабая положительная корреляционная связь между НОМА-ИР и ИМТ ($r=0,440$; $p=0,001$), ОТ ($r=0,467$; $p=0,001$), стеатозом печени ($r=0,354$; $p=0,001$). Наличие прямой связи слабой силы установлено между уровнем ферритина и глюкозой крови ($r=0,33$), аланинаминотрансферазы (АЛТ; $r=0,42$), аспартатаминотрансферазы (АСТ; $r=0,34$), ТГ и ЛПОНП соответственно ($r=0,37$ и $r=0,37$). По каждому показателю $p<0,01$.

Выявленная активация маркеров неспецифического воспаления на фоне ИР определила необходимость проведения анализа этих показателей в зависимости от наличия МС и его компонентов (табл. 4).

МС и его компоненты (АО, дислипидемия, АГ и ИР) определяли увеличение показателей СРБ и ферритина. Уровень сывороточного железа был достоверно выше только на фоне АО и ИР.

Анализ факторов сопряженности увеличения уровня СРБ ≥3 мг/л, сывороточного железа и ферритина с компонентами МС выявил ассоциацию СРБ со всеми компонентами МС. Повышение ферритина и сывороточного железа выше

Таблица 4. Сравнительная характеристика маркеров неспецифического воспаления на фоне МС и его компонентов у больных ХГС

Показатель	Наличие признака	n	СРБ, мг/л	Ферритин, мкг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л
АО	+	94	5,9±0,3**	245,7±16,7**	24,8±8,9**
	–	111	3,2±0,3	179,4±13,5	22,1±3,9
ЛПВП <1 ммоль/л	+	97	5,4±1,0**	245,4±17,7**	23,9±10,2
	–	108	3,6±0,6	177,7±12,3	22,9±7,8
ТГ >1,7 ммоль/л	+	51	6,2±0,8**	255,1±16,5**	24,6±9,6
	–	154	3,8±1,1	194,7±14,8	22,9±8,8
АГ	+	98	6,0±0,8**	229,3±14,4**	23,8±9,3
	–	107	3,0±1,4	191,8±16,2	23,0±8,7
НОМА-ИР ≥2,77	+	110	6,5±1,4**	265,2±17,8**	26,4±9,2**
	–	95	2,1±0,6	145,5±8,5	19,9±7,4
МС	+	46	7,1±1,2**	275,8±18,5**	25,2±9,9
	–	159	3,7±1,7	191,5±13,9	22,9±8,6

Примечание. Данные представлены в виде средней и стандартного отклонения. Для расчета достоверности использован критерий Манна–Уитни.

** $p<0,01$ в группах с наличием и отсутствием признака.

Таблица 5. Факторы сопряженности маркеров неспецифического воспаления с МС и его компонентами у больных ХГС [n (%)]

Показатель	Наличие признака	n	СРБ ≥ 3 мг/л		Ферритин > N		Сывороточное железо > N	
				p		p		p
АО	+	94	75 (79,8)	<0,01	41 (43,6)	<0,01	29 (30,9)	0,017
	-	111	55 (49,5)		21 (18,9)		18 (16,2)	
ЛПВП <1 ммоль/л	+	97	71 (73,2)	0,02	37 (38,1)	0,02	27 (27,8)	>0,05
	-	108	59 (54,6)		25 (23,1)		20 (18,5)	
ТГ >1,7 ммоль/л	+	51	44 (86,3)	<0,01	19 (37,3)	>0,05	15 (29,4)	>0,05
	-	154	86 (55,8)		43 (27,9)		32 (20,8)	
АГ	+	98	83 (84,7)	<0,01	33 (33,7)	>0,05	25 (25,5)	>0,05
	-	107	47 (43,9)		29 (27,1)		22 (20,6)	
НОМА-ИР ≥2,77	+	110	105 (95,5)	<0,01	41 (37,3)	0,02	40 (36,4)	<0,01
	-	95	25 (26,3)		21 (22,1)		7 (7,4)	
МС	+	46	43 (93,5)	<0,01	19 (41,3)	>0,05	15 (32,6)	>0,05
	-	159	87 (54,7)		43 (27,0)		32 (20,1)	

Примечание. Для расчета достоверности использован критерий χ^2 . Верхняя граница нормы ферритина для мужчин – 350 мкг/л, для женщин – 120 мкг/л; сывороточного железа – 30,1 мкмоль/л.

Таблица 6. Относительный риск и диагностическая значимость лабораторных показателей в верификации неспецифического воспаления (по данным СРБ ≥ 3 мг/л) у больных ХГС на фоне МС и его компонентов

Показатель	ОР (95%ДИ)	PPV, %	NPV, %	Se, %	Sp, %	Ac, %
АО	1,6 (1,3–2,0)	79,8	50,5	57,7	74,7	63,9
ЛПВП <1 ммоль/л	1,3 (1,1–1,7)	73,2	45,4	54,6	65,3	58,5
ТГ >1,7 ммоль/л	1,5 (1,3–1,8)	86,3	44,2	33,8	90,7	54,6
АГ	1,9 (1,5–2,4)	84,7	56,1	63,8	80,0	69,8
ИР	3,6 (2,6–5,1)	95,5	73,7	80,8	93,3	85,4
МС	1,7 (1,4–2,0)	93,5	45,3	32,8	95,9	56,1

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; PPV – положительная предсказательная ценность; NPV – отрицательная предсказательная ценность; Ac – точность; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

Таблица 7. Сравнительная характеристика адипокинов у больных ХГС в зависимости от наличия ИР

Факторы (M±SD)	Референтные значения	Больные ХГС	
		НОМА ≥ 2,77 (n=110)	НОМА <2,77 (n=95)
Резистин, нг/мл	8,2±1,4	15,7±9,1*	10,4±5,9*■
Лептин, нг/мл	5,8±1,1	23,0±16,2*	13,6±14,0*■
Адипонектин, мкг/мл	11,5±1,3	20,9±18,5*	22,4±13,5*
ФНО-α, пг/мл	1,1±0,2	4,3±4,8*	2,4±2,6*■

Примечание. Показатели представлены в виде средней и стандартного отклонения. Для расчета достоверности использован критерий Стьюдента.

*p<0,05 в сравнении с референтными значениями;

■p<0,05 в сравнении с больными ХГС с НОМА ≥ 2,77.

Таблица 8. Факторы сопряженности уровня адипокинов с индексом ИР у больных ХГС

Показатель	НОМА-ИР <2 (n=68)	НОМА-ИР 2<4 (n=80)	НОМА-ИР ≥4 (n=57)	p
Резистин > 8,2 нг/мл	35 (51,5)	49 (61,3)	46 (80,7)	<0,001
Лептин > 5,8 нг/мл	46 (67,6)	58 (72,5)	52 (91,2)	<0,001
Адипонектин <11,5 мкг/мл	12 (17,6)	26 (32,5)	22 (38,6)	0,004
ФНО-α >1,1 пк/мл	16 (23,5)	25 (31,3)	42 (73,7)	<0,001

Примечание. Для расчета достоверности использованы произвольные таблицы сопряженности с использованием критерия χ^2 .

нормальных значений ассоциировалось только с АО и ИР, а ферритина еще и со снижением ЛПВП <1 ммоль/л (табл. 5).

На фоне МС и его компонентов значительно увеличивались риски неспецифического воспаления по данным СРБ с наибольшими показателями на фоне ИР (табл. 6).

Увеличение СРБ ≥ 3 мг/л на фоне ИР обладало не только высокой предикторной ценностью, но и специфичностью, чувствительностью и точностью в отличие от других показателей, которые, несмотря на высокую предсказательную ценность и специфичность, имели относительно невысокую чувствительность и точность.

Учитывая полученные данные о наличии метаболической связи между ИР и АО, способностью увеличенных адипоцитов продуцировать как свободные жирные кислоты, так и адипоцитокينات, которые вызывают повреждение печени, индуцируя стеатоз, воспаление и фиброз, были исследованы адипокины (адипонектин, лептин, резистин, ФНО-α) у 205 больных ХГС.

При анализе показателей гормонов жировой ткани в зависимости от наличия ИР выявлено достоверное увеличение значений как провоспалительных адипоцитокinov (резистина, ФНО-α, лептина), так и противовоспалительного гормона адипонектина (табл. 7).

Кроме традиционных факторов, участвующих в формировании ИР (гипертриглицеридемии, гипергликемии и снижении ЛПВП), у больных ХГС выявлена ассоциация с

Таблица 9. Относительный риск нарушений углеводного и липидного обмена на фоне дисбаланса провоспалительных адипокинов и СРБ у больных ХГС

Показатель	ОР (95% ДИ)			
	Резистин ≥8,2 vs <8,2 нг/мл	Лептин ≥5,8 vs <5,8 нг/мл	ФНО-α ≥1,1 vs <1,1 пг/мл	СРБ ≥3,0 vs <3,0 мг/л
АГ	1,5 (1,1–2,1)	1,5 (1,0–2,3)	1,5 (1,1–2,1)	3,2 (2,0–5,1)
СД2	2,1 (1,1–4,0)	$p \geq 0,05$	1,9 (1,1–3,4)	4,8 (2,0–11,7)
Стеатоз печени	2,3 (1,5–3,7)	2,9 (1,5–5,5)	3,0 (1,9–4,9)	3,3 (1,9–5,7)
МС	8,3 (2,7–25,7)	14,1 (2,0–99,9)	4,1 (1,9–8,7)	8,3 (2,7–25,7)
ИМТ ≥30 кг/м ²	30,0 (4,2–212,6)	$p \geq 0,05$	4,8 (2,3–10,2)	5,5 (2,3–13,3)
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	1,8 (1,0–3,4)	$p \geq 0,05$	2,3 (1,3–4,4)	12,7 (3,2–50,9)
Инсулин ≥12,5 мкМЕ/л	2,3 (1,5–3,5)	1,9 (1,2–3,1)	1,6 (1,1–2,3)	6,8 (3,3–13,9)
НОМА-ИР ≥2,77	1,6 (1,2–2,2)	$p \geq 0,05$	1,5 (1,1–1,9)	12,1 (5,2–28,4)
F 3–4 балла	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$	1,6 (1,1–2,2)	$p \geq 0,05$

Примечание. При отсутствии сопряженности признаков ($p \geq 0,05$) – относительный риск не рассчитывался.

Таблица 10. Сравнительная характеристика больных ХГС с ИМТ <25 кг/м² в зависимости от наличия ИР

Показатель	НОМА >2,77 (n=28/12)	НОМА <2,77 (n=45/9)	p
Возраст, годы	45,3±9,7	32,4±11,4	0,002
Возраст инфицирования, лет	32,1±10,3	27,2±9,8	0,04
Длительность болезни, лет	13,6±8,8	11,1±6,1	>0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,8±0,9	4,9±0,7	0,0001
ИГА Knodell, баллы	10,5±2,5	9,0±3,3	0,03
Фиброз, баллы METAVIR	2,4±1,1	2,3±1,2	>0,05
СРБ, мг/л	5,1±1,8	1,7±1,1	0,0001
Железо, мкмоль/л	27,7±8,9	19,5±6,5	0,0001
Ферритин, нг/мл	152,4±88,6	125,1±34,9	>0,05
Резистин, нг/мл	9,4±5,9	8,3±3,9	>0,05
Лептин, нг/мл	9,1±6,1	7,7±5,3	>0,05
Адипонектин, мкг/мл	36,3±25,6	29,6±15,3	>0,05
ФНО-α, пг/мл	2,9±1,0	1,8±0,8	<0,0001

Примечание. Результаты представлены в виде средней и стандартного отклонения; для статистического анализа количественных признаков использован критерий Манна–Уитни; в числителе – количество пациентов в группе, в знаменателе – пациенты, которым выполнена биопсия печени.

Таблица 11. Факторы сопряженности с ИР у больных ХГС с ИМТ <25 кг/м² [n (%)]

Показатель	НОМА ≥2,77 (n=28)	НОМА <2,77 (n=45)	PPV, %	NPV, %	Ac, %	ОР (95%ДИ)	Se, %	Sp, %
АГ	10 (35,7)	9 (20,0)*	35,7	80,0	63,0	1,8 (1,1–2,9)	64,3	55,6
Стеатоз печени	4 (14,3)	3 (6,7)	14,3	93,3	63,0	2,0 (0,8–4,7)	66,7	52,0
Ферритин > N	7 (25,0)	10 (22,2)	25,0	77,8	57,5	1,1 (0,7–1,9)	53,2	51,0
Сывороточное железо > N	11 (39,3)	1 (2,2)**	39,3	97,8	75,3	17,7 (2,4–129,6)	91,7	72,1
F ≥ 3 баллов METAVIR	12 (42,9)	14 (31,1)	42,9	68,9	58,9	1,4 (0,9–2,0)	58,1	54,8
Цирроз печени	7 (25,0)	10 (22,2)	25,0	77,8	57,5	1,1 (0,7–1,9)	53,2	51,0
ВН ≥ log ₁₀ , МЕ/мл	15 (53,6)	17 (37,8)*	53,6	62,2	58,9	1,4 (1,0–1,9)	58,7	57,4
СРБ ≥ 3, мг/л	27 (96,4)	8 (17,8)*	94,6	82,2	87,7	5,3 (3,5–8,1)	84,2	95,3
ФНО-α, пг/мл	15 (53,6)	3 (6,7)*	53,6	93,3	78,0	8,0 (2,6–25,3)	83,3	76,4

Примечание. Для расчета достоверности использовали χ^2 с поправкой Йейтса; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравниваемых группах. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; PPV – положительная предсказательная ценность; NPV – отрицательная предсказательная ценность; Ac – точность; Se – чувствительность; Sp – специфичность.

дисбалансом гормонов жировой ткани в виде более высоких показателей провоспалительных адипокинов: лептина, резистина и ФНО-α, причем увеличение НОМА-индекса сопряжено с нарастанием дисбаланса адипоцитокинов. Следует отметить, что у половины больных ХГС даже при НОМА-ИР <2 повышена секреция провоспалительных цитокинов лептина и резистина (табл. 8).

При анализе относительного риска нарушений липидного, углеводного обмена и фиброза печени на фоне дисбаланса провоспалительных адипокинов и СРБ выявлено, что дисбаланс адипокинов и СРБ увеличивал риск АГ. В формировании СД наибольший риск был при увеличении СРБ на фоне увеличения секреции ФНО-α и резистина. Наибольший риск развития МС выявлен при дисбалансе лептина, резистина и СРБ. Риск ожирения и ИР значительно увеличивался на фоне гиперсекреции резистина, ФНО-α и СРБ (табл. 9).

Общепринятая ассоциация ИР с ожирением, особенно АО, определила необходимость анализа параметров липидного и углеводного обмена у больных ХГС с ИМТ <25 кг/м² (n=73). Наличие ИР и СД2 выявлено у 36 (49,3%) человек. Больные с ИР были достоверно старше больных без ИР, с достоверно большим возрастом инфицирования и не отличались по гендерному признаку: мужчин в группе больных с НОМА-ИР >2,77 было 17/28 (60,7%), а с НОМА-ИР <2,77 – 30/45 (66,7%; $p > 0,05$).

Как и у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, у больных с ИМТ <25 кг/м² на фоне ИР выявляли маркеры неспецифического воспаления: сывороточное железо и СРБ в группе больных с ИР оказались достоверно выше показателей больных без ИР (табл. 10).

Показатели ферритина и провоспалительных адипокинов (лептин и резистин) достоверно не различались в обеих подгруппах, что отражает зависимость их от метаболических параметров. Активация системы провоспалительных цитокинов выявлена по увеличению продукции ФНО- α , что в совокупности с неспецифическими маркерами воспаления приводило к увеличению некротического воспаления печени.

ИР у больных ХГС с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ сопряжена с высокой вирусной нагрузкой, АГ, повышением СРБ $\geq 3 \text{ мг/л}$ и ФНО- α (табл. 11).

В диагностике ИР у больных с нормальным ИМТ повышение уровня СРБ $\geq 3 \text{ мг/л}$ обладало высокой точностью, специфичностью и предикторной ценностью. Гиперсекреция ФНО- α и увеличение сывороточного железа $> N$ уступали СРБ в положительной предсказательной ценности, но также были высокочувствительны и специфичны для диагностики ИР.

Обсуждение

В данном исследовании подтверждено положение S. Müller и соавт. о взаимосвязи уровня СРБ с ожирением и ИР, но в отличие от результатов Chung-Feng Huang и соавт., повышение уровня СРБ связано преимущественно с нарушением углеводного обмена [9, 13].

Увеличение показателей НОМА-ИР приводило к нарастанию как отдельных компонентов МС (АГ, АО, гипертриглицеридемии, снижения ЛПВП и стеатоза печени), так и наличия развернутой картины МС (более трех компонентов). Кроме того, с нарастанием показателей НОМА-ИР увеличивались уровни неспецифических маркеров воспаления: СРБ, сывороточного железа и ферритина, что подтверждало данные о причинно-следственной связи тяжести ИР с повышенными уровнями сывороточного ферритина [14, 15]. Инсулин, являясь анаболическим гормоном, стимулирует синтез ферритина и облегчает поглощение железа клеткой через транслокацию рецепторов тканевого ферритина.

Увеличение некротического воспаления и индекса фиброза пропорционально увеличению НОМА-ИР, выявленное в данном исследовании, отражало усугубление поражения гепатоцитов, что приводило к стойким морфологическим изменениям в печени.

При анализе факторов сопряженности с ИР увеличение ферритина выше нормы характерно для АО, ИР и снижения ЛПВП, но не имело значения при ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$, что подтверждало результаты предыдущих исследований, установив-

ших связь между повышением уровня сывороточного ферритина и инсулином, уровнем глюкозы натощак, резистентностью к инсулину [16, 17], СД2 [18, 19] и МС [20–23]. Помимо ассоциации ферритина с МС и нарушением углеводного обмена, он обладает свойствами «белка острой фазы», и его уровень может повышаться при воспалении и повреждении гепатоцитов [24, 25], что также выявлено в данном исследовании по наличию корреляционных связей с АЛТ и АСТ.

В подтверждении накопленных данных о взаимосвязи уровня сывороточного железа с метаболизмом инсулина получена сопряженность увеличения этого показателя выше нормы (в том числе у больных ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$) с ИР и АО [26]. Железо как мощный прооксидант влияет на метаболизм глюкозы, усиливает окислительный стресс, вызывает торможение интернализации инсулина и таким образом участвует в патогенезе ИР [27, 28].

Синдром перегрузки железом у пациентов с синдромом ИР при нормальном насыщении трансферрина описан R. Moirand еще в 1997 г. [29].

Характерно, что на всех этапах развития ИР присутствовала воспалительная реакция, определяемая по уровню СРБ и активации провоспалительных адипокинов. Вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по повышению уровней СРБ, связано с начальными стадиями развития атеросклероза и риском сердечно-сосудистых заболеваний [30]. Повышение уровня СРБ $\geq 3 \text{ мг/л}$ являлось наиболее значимым маркером в диагностике МС и его компонентов и обладало высокой предикторной ценностью на фоне ИР, что подтверждало результаты предыдущих исследований [31]. Формирование ИР у больных ХГС с ИМТ $<25 \text{ кг/м}^2$ происходило на фоне высокой вирусной нагрузки и сывороточного железа, гиперсекреции ФНО- α и СРБ.

Заключение

В данном исследовании у больных ХГС подтверждена прямая связь выраженности основных клинико-лабораторных проявлений МС с уровнем маркеров неспецифического воспаления. Этот факт позволяет признать проявления хронического субклинического воспалительного процесса в качестве компонента МС.

Учитывая высокую предикторную роль показателей СРБ в прогнозировании ИР, следует использовать его как суррогатный скрининговый маркер ИР у больных ХГС и проводить активную терапию выявленных нарушений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Popović-Dragonjić L, Jovanović M, Vrbic M, Konstantinović L, Kostić V and Dragonjić I. High sensitivity C-reactive protein as prediction factor of disease progression in patients with chronic hepatitis C and mild liver Steatosis. *Acta Medica Medianae*. 2010;49(3):14-8.
2. Rampino R, Marrone A, Restivo L, Guerrero B, Sellitto A, Rinaldi L, Romano C, Adinolfi L. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. *World J Hepatol*. 2013;5(10):528-40. doi: 10.4254/wjh.v5.i10.528.
3. Lindenbach BD, Rice CM. Unraveling hepatitis C virus replication from genome to function. *Nature*. 2005;436:933-8. PMID: 16107832 doi: 10.1038/nature04077
4. Spachacz R, Surdyk-Zasada J. Expression of cytokines (TNF α , IL-1 α , and IL-2) in chronic hepatitis C: comparative hybridocytochem cal and immunocytochemical study in children and adult patients. *J Histochem Cytochem*. 2004;52:29-38. PMID:14688215 doi: 10.1177/002215540405200104
5. Jonsson JR, Barrie HD, O'Rourke P, Clouston AD, Powell EE. Obesity and steatosis influence serum and hepatic inflammatory markers in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008;48:80-7. PMID: 18571785 doi: 10.1002/hep.22311
6. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:320-7. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282fbccf2
7. Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jan;79(1):70-5. doi: 10.1093/ajcn/79.1.70
8. Pannaciuoli N, Cantatore F, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G. C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat and insulin resistance in adult women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1416-20.

9. Müller S, Martin S, Koenig W, Hanifi-Moghaddam P, Rathmann W, Haastert B, Giani G, Illig T, Thorand B, Kolb H. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. *Diabetologia*. 2002;45:805-12.
10. Nascimento M, Bruchfeld A, Suliman M, Hayashi S, Pecoits-Filho R, Manfro R, Pachaly M, Renner L, Stenvinkel P, Riella M, Lindholm B. Effect of hepatitis C serology on C-reactive protein in a cohort of Brazilian hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38:783-8.
11. Floris-Moore M. Hepatitis C infection is associated with lower lipids and high-sensitivity C-reactive protein in HIV-infected men. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:479-91.
12. Kalabay L, Nemesanszky E, Csepregi A. Paradoxical alteration of acute-phase protein levels in patients with chronic hepatitis C treated with IFN-alpha 2b. *Int Immunol*. 2004;16:51-4.
13. Huang C, Hsieh M, Yang J, Chen W, Yeh M, Huang C, Dai C, Yu M, Lin Z, Chen S, Chuang W, Huang J. Serum hs-CRP was correlated with treatment response to pegylated interferon and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Int*. 2010;4:621-7.
14. Montonen J, Boeing H, Steffen A, Lehmann R, Fritsche A, Joost H, Schulze M, Pischon T. Body iron stores and risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam study. *Diabetologia*. 2012;55:2613-21.
15. Aregbesola A, Voutilainen S, Virtanen J, Mursu J, Tuomainen T. Body iron stores and the risk of type 2 diabetes in middle-aged men. *Euro J Endocrinology*. 2013;169:247-53.
16. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Aspects Med*. 2001 Feb-Apr;22(1-2):1-87. doi: 10.1016/S0098-2997(00)00006-6
17. Sun L, Franco OH, Hu FB. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly chinese. *J Clinical Endocri Metab*. 2008;93:4690-6.
18. Jiang R, Manson JE, Meigs JB. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 2004;291:711-7.
19. Rajpathak S, Wylie-Rosett J, Gunter M, Negassa A, Kabat G, Rohan T, Crandall J. Biomarkers of body iron stores and risk of developing type 2 diabetes. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(Issue 5):472-9.
20. Shaheen M, Echeverry D, Garcia Oblad M, Montoya I M, Teklehaimanot S, J. Akhtar A. Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:320-6.
21. Yuelong J, Lianping H, Yi C. Association between serum ferritin levels and metabolic syndrome: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp*. 2015;8 (8):13317-22.
22. Hamalainen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mantuselka P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:116. doi: 10.1186/1475-2840-11-116
23. Salonen JT, Nyyssonen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppanen R & Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation*. 1992;86:803-11. doi: 10.1161/01.CIR.86.3.803
24. Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells. *Metallomics*. 2014;6:748-73. doi: 10.1039/C3MT00347G
25. Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among US adults. *Diabetes Care*. 1999;22:1978-83.
26. Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Serum ferritin levels and the development of metabolic syndrome and its components: a 6.5-year follow-up study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(114):1-7.
27. Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, Crook ED, Maher JF. Potential role of increased iron stores in diabetes. *Am J Med Sci*. 2003;325:332-9.
28. Moller DE, Kaufman KD. Metabolic Syndrome: A Clinical and Molecular Perspective. *Ann Rev Med*. 2005;56:45-62. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104751
29. Moirand R, Mortaji AM, Loreal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet*. 1997;349:95-7. doi: 10.1016/S0140-6736(96)06034-5
30. Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Cardiovascular Risk in Diabetic and Nondiabetic Patients: Effects of Insulin-Sensitizing Treatment with Pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(3):706-16.
31. Mahajan A, Tabassum R, Chavali S, Prakash Dwivedi O, Bharadwaj M, Tandon N, and Bharadwaj D. High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Type 2 Diabetes in Urban North Indians. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2123-27. doi: 10.1210/jc.2008-2754

Поступила 04.05.2018