

Инсулинорезистентность и хронический гепатит С

Л.И. ТКАЧЕНКО¹, В.В. МАЛЕЕВ²

¹ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь, Россия; ²«ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить распространенность инсулинорезистентности (ИР) у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС), определить роль ИР в формировании стеатоза печени (СП), прогрессирования фиброза печени (ФП) и влияние на результаты противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы. Обследовали 211 больных ХГС. Группу сравнения составляли 75 больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ). Пациентов распределили на 3 группы в зависимости от наличия и отсутствия ИР и сахарного диабета (СД) 2-го типа. Проведен анализ ИР у больных ХГС с индексом массы тела (ИМТ) <25 кг/м² и при начальных проявлениях ФП.

Результаты. ИР без СД у больных ХГС встречалась в 1,7 раза чаще, а СД 2-го типа в 2,6 раза чаще, чем у больных ХГВ. На фоне ИР и СД 2-го типа отмечены наибольшие биохимическая активность, субклиническое воспаление (по оценке уровней ферритина и С-реактивного белка) и развернутая стадия ФП. ИР и СД 2-го типа сопряжены с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами, а также отсутствием ответа на ПВТ. При ИМТ <25 кг/м² с ИР сопряжены СП, неадекватная обеспеченность 25(OH)D, развернутая стадия ФП и вялотекущее воспаление. На фоне начальных проявлений фиброза ИР сопряжена с ожирением, СП, дефицитом 25(OH)D, уровнем СРБ больше 3 мг/л и отсутствием ответа на ПВТ.

Заключение. Наличие ИР у больных ХГС с ИМТ <25 кг/м² и начальными проявлениями ФП, сопряженность ИР со СП и развернутой стадией ФП обуславливает необходимость обследования всех больных ХГС в целях определения ИР и активной терапии выявленных нарушений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, инсулинорезистентность, стеатоз, фиброз печени, противовирусная терапия, устойчивый вирусологический ответ.

Insulin resistance and chronic hepatitis C

L.I. TKACHENKO¹, V.V. MALEEV²

¹Stavropol State Medical University, Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Aim. To estimate the spread of insulin resistance (IR) in patients with chronic hepatitis C (CHC) and to define the role of IR in the development of hepatic steatosis (HS) and in the progression of liver fibrosis (LF), as well as the impact of IR on the results of antiviral therapy (AVT).

Subjects and methods. A total of 211 patients with CHC were examined. A comparison group consisted of 75 patients with chronic hepatitis B (CHB). The patients were divided according to the presence and absence of IR and type 2 diabetes mellitus (DM). IR was analyzed in patients with CHC with a body mass index (BMI) of <25 kg/m² and with the initial manifestations of LF.

Results. In the patients with CHC, IR without DM was 1.7-fold more common and type 2 DM was 2.6 times more frequently seen than in those with CHB. The highest biochemical activity, subclinical inflammation (as evaluated from ferritin and C-reactive protein levels), and an advanced LF stage were noted in the presence of IR and type DM. IR and type 2 DM were associated with metabolic syndrome and its individual components and with no response to AVT. When the BMI was <25 kg/m², HS, inadequate 25(OH)D provision, an advanced LF stage, and slowly progressive inflammation were related to IR. In the presence of the initial manifestations of fibrosis, IR was associated with obesity, HS, 25(OH)D deficiency, a rise in C-reactive protein greater than 3 mg/l, and no response to AVT.

Conclusion. The presence of IR in CHC patients with a BMI of <25 kg/m² and with the initial manifestations of LF and the association of IR with HS and an advanced LF stage necessitate an examination of all patients with CHC in an effort to identify IR and to perform active therapy of detected abnormalities.

Keywords: chronic hepatitis C, insulin resistance, steatosis, liver fibrosis, antiviral therapy, sustained virological response.

АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаратаминотрансфераза
ВН — вирусная нагрузка
ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза
ДИ — доверительные интервалы
ИГА — индекс гистологической активности
ИМТ — индекс массы тела
ИР — инсулинорезистентность
КА — коэффициент атерогенности
МС — метаболический синдром

НОМА-IR — Homeostasis Model of Assessment — Insulin Resistance
ОБ — окружность бедер
ОТ — окружность талии
ОШ — отношения шансов
ПВТ — противовирусная терапия
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СП — стеатоз печени
СРБ — С-реактивный белок
ТГ — триглицериды
УВО — устойчивый вирусологический ответ
ФП — фиброз печени

ХГВ — вирусный гепатит В
 ХГС — хронический вирусный гепатит С
 ХС — холестерин
 ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза
 HCV — вирус гепатита С
 QUICKI — Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

Инсулинорезистентность (ИР) у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) все больше привлекает внимание исследователей как возможный фактор возникновения стеатоза, прогрессирования фиброза печени (ФП) и устойчивости к терапии интерферонами [1].

В последнее время появляется все больше данных, которые подтверждают прямое действие вируса гепатита С (HCV) на метаболизм глюкозы. При изучении метаболизма глюкозы у пациентов с ХГС на ранних стадиях заболевания [2, 3] показано, что у больных с начальными проявлениями фиброза имелись достоверно более высокие значения индекса НОМА-IR (Homeostasis Model of Assessment — Insulin Resistance) по сравнению с добровольцами, сопоставимыми по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ) и толщине жировой складки. Кроме того, HCV-инфекция может рассматриваться как независимый предиктор развития сахарного диабета 2-го типа (СД-2) [4].

В связи с этим актуальными остаются вопросы ведения пациентов с вирусным гепатитом С в сочетании с факторами ИР и метаболическими параметрами.

Цель исследования: оценить распространенность ИР у пациентов ХГС, определить роль ИР в формировании стеатоза печени (СП), прогрессирования ФП и влияние на результаты противовирусной терапии (ПВТ).

Материалы и методы

В исследование включили 211 больных ХГС (133 мужчины, 78 женщин). Группу сравнения составляли 75 больных хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ). Пациенты сопоставимы по полу, возрасту и ИМТ. Наблюдение проводили в течение 2011—2014 гг. в условиях кабинета амбулаторного приема на базе Ставропольского краевого клинического консультативно-диагностического центра. Все пациенты обследованы в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2012—2013 гг.).

Пациентов с ХГС распределили на 3 группы в зависимости от индекса НОМА и наличия СД: 1-я группа — 80 больных с НОМА-IR $\geq 2,77$, что соответствует ИР; 2-я группа — 44 пациента с СД-2; 3-я группа — 87 пациентов с НОМА-IR $< 2,77$.

Диагностику и оценку степени ФП осуществляли методами пункционной биопсии, эластографии печени и выполнением расчетного теста ФиброТест («BioPredictive», Франция).

Помимо биохимических показателей и липидограммы исследовали уровень ферритина в сыворотке крови и концентрацию витамина D — 25(ОН)D. Нормальные уровни ферритина у мужчин составляли 30—250 нг/мл, у женщин — 10—120 нг/мл. Концентрация 25(ОН)D в крови определяли с апреля по октябрь. Оптимальным и адекватным считается уровень 25(ОН)D ≥ 30 нг/мл [5]. Термин «неадекватная обеспеченность» применяют при уровне 25(ОН)D < 30 нг/мл [6]. ИМТ вычисляли методом Кетле с последующим распределением по группам согласно критериям ожирения ВОЗ (1997 г.).

Наличие ИР оценивали по критериям Европейской группы по изучению ИР (EGIR, 2002 г.) с вычислением индекса НОМА-

IR и индекса QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) = $1/[\log(I0)+\log(G0)]$, где I0 — инсулин в сыворотке крови натощак, G0 — глюкоза в сыворотке крови натощак. Индекс QUICKI $0,382 \pm 0,007$ расценивается как норма; $0,331 \pm 0,010$ соответствует тканевой ИР и $0,304 \pm 0,007$ — как СД [7]. Наличие ИР подтверждало при НОМА-ИР $\geq 2,77$.

Оценку эффективности ПВТ (пегилированный интерферон- $\alpha 2A$ или $\alpha 2B$ + рибавирин) проводили на основании определения уровня РНК HCV после 4, 12, 24 и 48-й (при 1-м генотипе HCV) недель терапии, а также через 24 нед после ее окончания.

Метаболический синдром (МС) определяли по критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005).

Критериями исключения служили противовирусная терапия до проведения биопсии печени, регулярное употребление алкоголя (более 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин), а также сочетание с другими вирусами (HCV, HAV, HDV, HIV), лекарственные и аутоиммунные гепатиты, беременность.

Обработку данных проводили методом вариационной статистики с использованием стандартной лицензионной программы Statistica 7. В отсутствие нормального распределения совокупности использовали непараметрические аналоги критерия Стьюдента: критерий Манна—Уитни (при сравнении 2 выборок). Данные количественных признаков представлены в виде средней величины и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовали таблицы сопряженности с расчетом критерия χ^2 , с поправкой Йетса, отношения шансов (ОШ) и соответствующие им 95% доверительные интервалы (ДИ). Корреляционный анализ осуществляли с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверность различий в группах принята при $p < 0,05$.

Результаты

Среди 211 больных ХГС преобладали мужчины — 133 (63%) и пациенты с 1-м генотипом HCV — 123 (58,3%). Группу сравнения составляли 75 больных ХГВ, в числе которых 48 (64%) мужчин. Средний возраст больных ХГС $43,6 \pm 10,1$ года, больных ХГВ — $40,6 \pm 13,7$ года ($p > 0,05$). Средний возраст на момент инфицирования больных ХГС составлял $32,0 \pm 10,4$ года, больных ХГВ — $28,0 \pm 13,3$ года ($p > 0,003$). В группе больных ХГС ИР без СД выявлена у 80 (37,9%) человек, СД — у 44 (20,9%), отсутствие ИР — у 87 (41,2%). В группе сравнения ИР без СД выявлена у 17 (22,6%) человек ($p = 0,04$), СД-2 — у 6 (8,%; $p = 0,03$). СП по данным исследований определен у 61 (28,9%) больного ХГС, МС выявлен у 35 (16,6%) человек, артериальная гипертензия (АГ) — у 95 (45%). По этим параметрам достоверных отличий от группы больных ХГВ не получено. У 87 (41,2%) больных ХГС выявлен ФП ≥ 3 баллов по шкале METAVIR, из них цирроз печени (ЦП) у 58 (66,7%). ИР не зависела от гендерных показателей, генотипа вируса и вирусной нагрузки (ВН) и была сопряжена с ожирением (в том числе абдоминальным), СП, неадекватной обеспеченностью 25(ОН)D, с уровнем С-реактивного белка (СРБ) ≥ 3 мг/л, уровнем ферритина выше нормы и отсутствием ответа на ПВТ (табл. 1).

Контактная информация:

Ткаченко Лариса Ивановна — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней с курсом фтизиатрии и ДПО; 355017 Ставрополь, ул. Мира, 310; тел.: +7(865)224-1986; e-mail: larisa308@mail.ru

Сведения об авторах:

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, акад. РАН

Таблица 1. Факторы сопряженности с ИР и СД

Показатель	Генотип 1 + 3					
	НОМА-ИР ≥2,77 (80/64)*	СД-2 (44/34)*	НОМА-ИР <2,77 (87/78)*	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
Генотип 1	48 (60)	27 (61,4)	48 (55,2)	>0,05	>0,05	>0,05
Мужчины	47 (58,8)	31 (70,45)	55 (63,2)	>0,05	>0,05	>0,05
ВН >6 log ₁₀ МЕ/мл	25 (31,3)	19 (43,2)	38 (43,7)	>0,05	>0,05	>0,05
АГ	43 (53,8)	32 (72,7)	20 (22,9)	0,02	<0,0001	<0,0001
СП	28 (35)	24 (54,5)	10 (11,5)	0,018	<0,0001	<0,0001
МС	10 (12,5)	22 (50)	4 (4,6)	0,001	<0,0001	<0,0001
АО	34 (42,5)	26 (59)	19 (21,8)	>0,05	0,007	<0,0001
ИМТ ≥30 кг/м ²	16 (20)	17 (38,6)	5 (5,7)	0,013	0,013	<0,0001
ИМТ ≥25<30 кг/м ²	36 (45)	20 (45,5)	33 (37,9)	>0,05	>0,05	>0,05
25 (ОН)D <30 нг/мл	36 (45)	24 (54,5)	10 (11,5)	>0,05	<0,0001	<0,0001
СРБ ≥3 мг/л	76 (95)	38 (86,6)	8 (9,2)	>0,05	<0,0001	<0,0001
Ферритин выше нормы	42 (52,5)	28 (63,6)	11 (12,6)	>0,05	<0,0001	<0,0001
ЦП	24 (30)	16 (36,4)	19 (21,8)	>0,05	>0,05	>0,05
ФП ≥3 баллов	35 (43,8)	25 (56,8)	27 (31)	>0,05	>0,05	0,001
УВО	18 (28,1)	4 (11,8)	40 (51,3)	0,032	0,004	<0,0001
НО	40 (62,5)	28 (82,4)	30 (38,5)	0,011	0,003	<0,0001
Рецидив	6 (9,4)	2 (5,9)	8 (10,3)	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. * — в числителе число пациентов в группе, в знаменателе — число больных, получивших лечение. Для расчета достоверности показателей использован критерий χ^2 с поправкой Йетса. УВО — устойчивый вирусологический ответ; НО — отсутствие первичного ответа на лечение.

Таблица 2. Шансы развития компонентов МС, ФП и неспецифического воспаления на фоне ИР и СД-2 у пациентов с ХГС

Показатель	НОМА ≥2,77/ НОМА <2,77				СД-2/ НОМА <2,77			
	ОШ	95% ДИ	Se, %	Sp, %	ОШ	95%ДИ	Se, %	Sp, %
АД >135/85 мм рт.ст.	3,9	От 2,1 до 7,2	0,7	0,62	9,1	От 4,8 до 17,2	0,73	0,77
СП	3,9	От 1,9 до 8,2	0,75	0,58	8,96	От 4,4 до 18,4	0,55	0,88
АО	2,7	От 1,4 до 4,9	0,66	0,58	5,1	От 2,7 до 9,5	0,59	0,78
МС	2,8	От 0,97 до 8,3	0,72	0,52	10,0	От 4,2 до 24,0	0,9	0,66
ИМТ ≥30 кг/м ²	3,9	От 1,5 до 10,2	0,77	0,54	10,0	От 4,0 до 25,1	0,39	0,94
25(ОН)D <30 нг/мл	6,0	От 2,9 до 12,3	0,78	0,61	8,96	От 4,4 до 18,4	0,82	0,66
СРБ ≥3 мг/л	192,1	От 62 до 594,9	0,91	0,95	67,7	От 27,5 до 166,3	0,9	0,88
Ферритин >нормы	7,5	От 3,7 до 15,2	0,8	0,65	11,9	От 5,8 до 24,2	0,8	0,7
ФП ≥3 баллов МЕТА-VIR	1,8	От 0,98 до 3,1	0,59	0,55	2,9	От 1,7 до 5,3	0,65	0,62
Нет ответа на лечение	2,7	От 1,5 до 4,7	0,62	0,62	7,1	От 3,7 до 13,6	0,68	0,77

Примечание. АД — артериальное давление. Se — чувствительность; Sp — специфичность.

На фоне СД-2 по сравнению с пациентами с ИР без СД чаще регистрировались АГ, СП, ожирение и МС. У 82,4% пациентов этой группы также отсутствовал первичный ответ на ПВТ, что достоверно чаще, чем у больных с ИР.

Шанс развития АО на фоне ИР увеличился в 2,7 раза, АГ, СП и ожирения — в 3,9 раза по сравнению с таковым у больных ХГС с НОМА <2,77 (табл. 2).

На фоне ИР и СД значительно увеличивались шансы неадекватной обеспеченности витамином 25(ОН)D, соответственно ОШ на фоне ИР составило 6,0, на фоне СД-2 — 8,96. ИР и наличие СД значительно увеличивали шанс отсутствия ответа на ПВТ, соответственно ОШ при ИР в 2,7 раз выше, чем при НОМА-ИР не более 2,77; при СД-2 он увеличивался до 7,1. Наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике ИР было увеличение уровня СРБ больше 3 мг/л. Уровень ферритина выше нор-

мы, наличие ожирения и СП обладало достаточно высокой чувствительностью, но относительно невысокой специфичностью.

При сравнении пациентов с СД-2 и больных ХГС с ИР выявлено, что наличие СД-2 увеличивало шанс развития отдельных компонентов МС, соответственно АГ и СП в 2,3 раза, ожирения в 2,6 раза и МС в 6,7 раза (табл. 3). На фоне ИР только 28,1% больных достигли УВО, но шанс ответа на лечение в этой группе в 2,7 раза выше, чем на фоне СД: ОШ 2,7 (при 95% ДИ от 1,4 до 5,1). Наибольшей прогностической ценностью положительного результата теста для дифференцирования СД-2 типа от ИР обладали наличие АГ, увеличение уровня СРБ ≥3 мг/л и отсутствие первичного ответа на лечение, однако нельзя говорить об универсальности данных показателей в силу невысокой точности, чувствительности и специфичности (для этих групп пациентов).

Таблица 3. Шансы развития компонентов МС, ФП и неспецифического воспаления у пациентов с ХГС на фоне СД-2 в сравнении с ИР

Показатель	СД-2/НОМА-ИР >2,77						
	ОШ	95% ДИ	PPV, %	NPV, %	Ac, %	Se, %	Sp, %
АД >135/85 мм рт.ст.	2,3	От 1,3 до 4,2	72,7	46,2	55,6	57,5	63
СП	2,3	От 1,3 до 4,0	54,5	65,0	61,3	61	59
АО	1,9	От 1,0 до 3,3	59,0	57,5	58,1	59	57
МС	6,7	От 3,3 до 13,5	50,0	87,5	74,2	79	64
ИМТ ≥30 кг/м ²	2,6	От 1,35 до 4,8	38,6	80,0	65,3	66	57
25(ОН)D <30 нг/мл	1,49	От 0,86 до 2,6	54,5	55,0	54,8	55	54
СРБ ≥3 мг/л	2,8	От 0,97 до 8,3	86,6	5,0	33,9	52	72
Ферритин > нормы	1,58	От 0,89 до 2,78	63,6	47,5	53,2	55	57
ФП ≥3 баллов METAVIR	1,69	От 0,97 до 2,9	56,8	56,2	56,5	56	57
Отсутствие ответа на лечение	2,7	От 1,4 до 5,1	82,4	37,5	53,1	57	67

Примечание. PPV — прогностическая ценность положительного результата теста; NPV — прогностическая ценность отрицательного результата теста; Ac — точность.

Таблица 4. Сравнительная характеристика показателей у больных ХГС в зависимости от наличия ИР и СД

Показатель	1-я (n=80)	2-я (n=44)	3-я (n=87)	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	НОМА-ИР ≥2,77	СД-2	НОМА-ИР <2,77			
Возраст, годы	46,8±7,9	45,8±9,6	41±11,6	>0,05	0,0003	0,01
ИМТ, кг/м ²	26,8±6	29,4±4,6	24,7±3,6	0,002	<0,006	<0,0001
ОТ, см	87,4±15,9	99,4±16,5	78,7±13,2	0,0002	<0,0001	<0,0001
ОТ/ОБ	0,87±0,13	0,97±0,12	0,79±0,12	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ХС, ммоль/л	4,6±1,3	4,8±1,6	4,5±1,1	>0,05	>0,05	>0,05
ТГ, ммоль/л	1,28±0,55	1,5±0,66	1,0±0,5	>0,05	<0,0001	<0,0001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,1±1,2	3,2±1,2	2,9±0,8	>0,05	>0,05	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,37	0,88±0,37	1,14±0,39	>0,05	0,01	0,0005
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,59±0,25	0,69±0,3	0,47±0,23	>0,05	<0,0001	<0,0001
КА	4,1±2,9	4,4±2,8	3,1±1,2	>0,05	<0,0001	0,005
Длительность болезни, годы	12,6±7,7	14,2±7,8	10,7±6,7	>0,05	>0,05	0,01
СРБ, мг/л	5,7±2,4	6,6±2,6	1,7±0,9	>0,05	<0,0001	<0,0001
Глюкоза, ммоль/л	5,6±0,67	7,3±2,4	4,8±0,7	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Инсулин, мкМЕ/мл	17,9±4,9	16,7±5,9	7,7±3,2	>0,05	<0,0001	<0,0001
Индекс НОМА	4,37±1,48	5,1±3,3	1,7±0,7	>0,05	<0,0001	<0,0001
Индекс QUICKI	0,31±0,01	0,31±0,04	0,36±0,03	>0,05	<0,0001	<0,0001
25(ОН)D, нг/мл	36,3±17,1	29,9±16,0	48,7±16,9	0,04	<0,0001	<0,0001
Билирубин, мкмоль/л	22,2±17,7	22,2±10,6	17,3±7,8	>0,05	0,003	0,008
АлАТ (N)	2,3±2,1	4,0±3,6	2,1±1,99	0,004	>0,05	0,002
АсАТ (N)	1,9±1,49	2,6±2,3	1,67±1,39	0,04	>0,05	0,01
ГГТ (N)	1,58±1,1	3,0±1,5	1,47±1,2	0,0001	>0,05	0,0001
ЩФ (N)	1,1±0,7	2,47±1,5	0,9±0,5	0,0001	>0,05	0,0001
ИГА Knodell, баллы	10,5±2,75 (n=24)	11,56±2,7 (n=17)	9,1±2,7 (n=28)	0,04	<0,0001	<0,0001
ФП, баллы METAVIR	2,5±1,09	2,7±1,15	2,0±1,2	>0,05	0,002	0,004
Альбумин, г/л	42,08±5,29	40,0±5,99	43,7±6,0	>0,05	0,004	0,001
Железо, мкмоль/л	23,98±9,58	24,7±8,9	19,2±8,2	>0,05	<0,0001	0,001
Ферритин, нг/мл	188,5±125,2	297,7±202,8	118,9±39,4	0,002	<0,0001	<0,0001
ВН, log ₁₀ МЕ/мл	5,1±1,0	5,2±1,4	5,3±1,3	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. Результаты представлены в виде средней ± стандартное отклонение. Для статистического анализа количественных признаков использован критерий Манна—Уитни; норма АлАТ 30 ед/л у мужчин; 19 ед/л у женщин; норма ГГТ <50 ед/л; норма ЩФ <127 ед/л. ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза; КА — коэффициент атерогенности; ГГТ — γ-глутамилтранспептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; ИГА — индекс гистологической активности; 1-3-я — группа пациентов.

При сравнительном анализе показателей в группах больных ХГС с НОМА-ИР >2,77, СД-2 и НОМА-ИР ≤2,77 выявлено, что пациенты 1-й и 2-й групп достоверно старше, имеют более высокий ИМТ и признаки АО (табл. 4).

В отсутствие достоверных различий по уровню ХС и ХС ЛПНП во всех группах у пациентов с ИР и СД-2 выявлены достоверно более высокие уровни ТГ и ХС ЛПОНП (с максимальными значениями во 2-й группе). В этой же группе зарегистрированы наименьшие уровни

ХС ЛПВП, что позволяет предположить формирование дислипидемии IV типа по классификации D. Fredrickson (1970) и параметров МС. Этот тип дислипидемии достаточно атерогенный, что нашло отражение в максимальных значениях КА у пациентов 1-й и 2-й групп. На фоне СД-2 зафиксирована наибольшая биохимическая активность (АлАТ, АсАТ, ГГТ, ЩФ), причем увеличение активности АсАТ и АлАТ является маркером синдрома цитолиза, а ГГТ и ЩФ — маркером холестаза.

Развитие воспалительных изменений в печени у больных с ИР сочеталось с отсутствием выраженного повышения уровня глюкозы крови натощак, увеличением уровня инсулина и закономерным возрастанием тканевой ИР. Тканевая чувствительность к инсулину по индексу QUICKI снижена у всех больных ХГС, а у больных с ИР соответствовала показателям при СД-2. Отражением хронического субклинического вялотекущего воспаления является уровень СРБ и ферритина. Наибольшие уровни этих белков зарегистрированы у пациентов 1-й и 2-й групп с максимальными значениями у больных СД. Кроме того, в этой группе больных ХГС зафиксирована наиболее развернутая стадия ФП. В пользу тяжелого поражения печени при СД-2 типа свидетельствует тенденция к снижению уровня альбумина в сыворотке крови по сравнению с таковым у больных с ИР и достоверно более низкие показатели по сравнению с таковыми у больных ХГС без ИР.

Проведен анализ взаимосвязи выявленных нарушений углеводного обмена и основных клинических характеристик заболевания. Примечательным явилось наличие прямой связи индекса ИР с показателями, характеризующими активность воспалительной реакции в печени: уровнем СРБ ($r=0,76$) и уровнем ферритина ($r=0,36$). Положитель-

ная связь средней силы выявлена у НОМА-ИР с антропометрическими показателями: ИМТ ($r=0,44$), ОТ ($r=0,46$), отношением ОТ/ОБ ($r=0,47$), и отрицательная корреляция с 25(ОН)D ($r=-0,39$). Для каждого показателя $p<0,001$.

Выявлена положительная корреляция средней силы между уровнем СРБ с антропометрическими показателями: ИМТ ($r=0,48$), ОТ ($r=0,47$), ОТ/ОБ ($r=0,54$), уровнем ферритина ($r=0,46$), инсулина ($r=0,72$), ИГА ($r=0,36$) и отрицательная корреляция между содержанием витамина 25(ОН)D ($r=-0,44$). Для каждого показателя $p<0,01$.

Наличие прямой связи слабой силы установлено между уровнем ферритина и глюкозой крови ($r=0,33$), НОМА-ИР ($r=0,32$), активностью АлАТ ($r=0,42$), АсАТ ($r=0,34$), ТГ и ХС ЛПОНП (соответственно $r=0,37$ и $r=0,37$). Для каждого показателя $p<0,01$.

Поскольку известно, что ИР формируется преимущественно на фоне ожирения, особенно АО, мы проанализировали параметры липидного и углеводного обменов у 81 больного ХГС с ИМТ <25 кг/м². В этой группе ИР выявлена у 32 (39,5%) человек, из них СД-2 у 4 (12,5%). В группе больных ХГВ ИМТ <25 кг/м² выявлена у 35 человек, из них ИР у 4 (11,4%; $p=0,004$). СД-2 у больных этой категории не выявлен.

ИР у больных ХГС не зависела от генотипа вируса HCV, гендерных и антропометрических показателей. Больные ХГС с ИМТ <25 кг/м² и ИР оказались достоверно старше, инфицировались в более старшем возрасте, в отсутствие достоверных различий по длительности заболевания с больными без ИР (табл. 5).

На фоне ИР выявлены достоверно более высокие уровни ТГ и ХС ЛПОНП, а также КА. Концентрация СРБ в 3,4 раза превышала таковую у пациентов без ИР. Тканевая чувствительность к инсулину по индексу QUICKI со-

Таблица 5. Сравнительная характеристика исследованных показателей у больных ХГС с ИМТ <25 кг/м² в зависимости от наличия ИР

Показатель	НОМА-ИР $>2,77$ ($n=32/24$)*	НОМА-ИР $\leq 2,77$ ($n=49/48$)*	<i>p</i>
Генотип 1 HCV, абс. число (%)	20 (62,5)	25 (51)	$>0,05$
Возраст, годы	46,3 \pm 7,4	32,4 \pm 11,4	0,0004
Возраст инфицирования, годы	32,8 \pm 9,3	27,2 \pm 9,8	0,01
Длительность болезни, годы	13,6 \pm 8,8	11,1 \pm 6,1	$>0,05$
Мужчины	20 (62,5)	33 (67,3)	$>0,05$
ХС, ммоль/л	4,3 \pm 1,3	4,3 \pm 1,1	$>0,05$
ТГ, ммоль/л	1,4 \pm 0,6	0,9 \pm 0,4	0,0001
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95 \pm 0,34	1,2 \pm 0,5	$>0,0$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 \pm 1,1	2,7 \pm 0,8	$>0,05$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,64 \pm 0,28	0,4 \pm 0,2	0,0001
КА	3,9 \pm 2,1	2,8 \pm 1,0	0,007
СРБ, мг/л	5,5 \pm 1,9	1,6 \pm 0,8	$<0,0001$
Глюкоза, ммоль/л	5,7 \pm 1,0	4,9 \pm 0,7	0,0001
Инсулин, мкМЕ/мл	16,8 \pm 7,3	7,2 \pm 3,4	$<0,0001$
Билирубин, мкмоль/л	28,6 \pm 25,5	18,3 \pm 8,3	0,04
ФП, баллы METAVIR	2,4 \pm 1,1	2,3 \pm 1,2	$>0,05$
Железо, мкмоль/л	25,9 \pm 8,9	17,4 \pm 6,6	$<0,0001$
Ферритин, нг/мл	152,4 \pm 88,6	125,1 \pm 34,9	$>0,05$
ВН, log ₁₀ МЕ/мл	5,4 \pm 0,8	5,4 \pm 1,1	$>0,05$
УВО, абс. число (%)	8 (33,3)	22 (45,8)	$>0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 7, 8: * — в числителе число больных в группе, в знаменателе — число пациентов, получивших ПВТ; для статистического анализа количественных признаков использован критерий Манна—Уитни; разница между долями получена на основании критерия Z.

Таблица 6. Факторы сопряженности с ИР у больных ХГС с ИМТ <25 кг/м²

Показатель	НОМА ≥2,77 (n=32)	НОМА <2,77 (n=49)	ОШ	95% ДИ	PPV, %	NPV, %	Ac, %	Se, %	Sp, %
АГ	17 (53,1)	12 (24,5) **	3,4	От 1,9 до 6,2	53,1	75,5	66,7	68,0	60,0
СП	6 (18,8)	2 (4)**	5,6	От 1,8 до 17,2	18,8	96,0	65,4	80,0	50,0
25(ОН)D <30 нг/мл	9 (28,1)	4 (8)**	4,4	От 1,9 до 10,4	28,1	92,0	66,7	80,0	60,0
ФП ≥3 баллов METAVIR	12 (37,5)	4 (8)***	7,0	От 3,1 до 16,1	37,5	92,0	70,3	80,0	60,0
СРБ ≥3 мг/л	32 (100)	8 (16,3)**	6,2	От 3,9 до 9,8	100	83,7	90,1	86,0	99,0

Примечание. ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$ при сравнении показателей больных с ИР и без ИР.

Таблица 7. Сравнительная характеристика лабораторных показателей у больных ХГС с начальными проявлениями ФП в зависимости от наличия ИР

Показатель	ИР есть (n=19)	ИР нет (n=38)	p
Генотип 1	10 (52,8)	22 (57,9)	>0,05
Мужской пол	11 (57,9)	22 (57,9)	>0,05
Возраст, годы	41,7±5,2	36,9±10,1	0,02
Возраст инфицирования, годы	35,4±7,4	31,0±7,6	0,04
Длительность болезни, годы	6,4±3,2	5,8±2,4	>0,05
ИМТ, кг/м ²	26,7±3,6	24,8±3,2	>0,05
ОТ, см	89,5±12,2	79,5±12,3	0,007
ОТ/ОБ	0,88±0,1	0,79±0,1	0,01
Общий билирубин, ммоль/л	21,9±6,9	16,2±6,5	0,006
ТГ, ммоль/л	1,2±0,4	0,9±0,4	0,01
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,1	1,2±0,2	>0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8±1,1	3,2±0,7	>0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,6±0,2	0,4±0,2	0,01
Глюкоза крови, ммоль/л	5,9±1,3	5,2±2,3	>0,05
Инсулин крови, мкМЕ/мл	15,4±2,8	7,4±3,3	0,001
ВН, log ₁₀ IU/ml	5,4±0,9	5,5±1,4	>0,05
СРБ, мг/л	4,9±1,1	1,5±0,9	<0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	28,6±2,9	20,2±9,1	<0,001
Ферритин, нг/мл	170,5±81,5	122,5±55,8	0,03

ответствовала показателям больных СД. Концентрация железа в сыворотке крови в группе больных с ИР достоверно выше, чем у больных без ИР, хотя в обеих группах не превышала норму. В группе больных с ИМТ <25 кг/м² ответ на ПВТ не зависел от наличия ИР. С ИР сопряжены АГ, СП, неадекватная обеспеченность 25(ОН)D, развернутая стадия ФП (≥3 баллов по шкале METAVIR) и уровень СРБ ≥3 мг/л (табл. 6). В диагностике ИР высокой предсказательной ценностью положительного и отрицательного результатов теста, точностью, чувствительностью и специфичностью обладал только маркер неспецифического воспаления СРБ. Остальные факторы сопряженности с ИР имели высокую прогностическую ценность отрицательного результата теста и чувствительность, однако только развернутая стадия ФП (≥3 баллов по шкале METAVIR) имела достаточно высокую точность, но относительно невысокую специфичность.

Кроме того, проанализированы показатели углеводного обмена у больных хроническими гепатитами на ранней стадии заболевания (с ФП F0-1 баллов по шкале METAVIR). Несмотря на то что на фоне ХГС у 57 пациентов ИР и СД-2 встречались чаще, чем на фоне ХГВ, различия недостоверны: ИР среди 57 больных ХГС выявлена у 19 (33,3%), СД-2 — у 4 (21%). У 40 больных ХГВ

ИР и СД-2 встречались одинаково часто — у 6 (15%; $p > 0,05$).

ИР у больных ХГС с начальными проявлениями ФП также не зависела от генотипа вируса, гендерных показателей и ВН (табл. 7). В данной группе пациентов прослеживалась тенденция к формированию ИР при инфицировании в более старшем возрасте. В отсутствие достоверных различий по ИМТ у больных ХГС с ИР определены большие ОТ и отношение ОТ/ОБ. Показатели липидограммы не выходили за пределы референсных значений, но на фоне ИР уровни ТГ и ХС ЛПОНП оказались достоверно выше. Уже на ранней стадии заболевания на фоне ИР выявлено формирование воспалительной реакции: уровень СРБ в 3,3 раза превышал таковой у пациентов с НОМА-ИР <2,77. Активность ферментов печени достоверно не различалась в обеих группах, и не превышала норму более чем в 2 раза.

ИР у больных ХГС с начальными проявлениями ФП сопряжена с компонентами МС (АГ, ожирением, СП), а также с воспалением (СРБ больше 3 мг/л), неадекватной обеспеченностью 25(ОН)D, отсутствием ответа на комбинированную ПВТ с включением интерферонов (табл. 8). В прогнозировании ИР наибольшую прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов те-

Таблица 8. Факторы сопряженности с инсулинорезистентностью у больных ХГС на фоне фиброза печени Ф0-1 по шкале METAVIR

Показатель	НОМА-ИР ≥2,77 (n=19/18)*	НОМА-ИР <2,77 (n=38/31)*	ОШ	95% ДИ	PPV, %	NPV, %	Ac, %	Se, %	Sp, %
АГ	19 (100)	9 (23,7)**	4,1	От 2,9 до 5,9	100	76,3	84,2	80,0	98,0
СП	14 (73,7)	3 (7,9)**	32,7	От 13,9 до 76,5	73,7	92,1	85,9	90,0	80,0
25(ОН)D <30 нг/мл	6 (31,6)	1 (2,6)**	15,2	От 4,4 до 51,7	31,6	97,4	75,4	90,0	60,0
Ферритин > нормы	7 (36,8)	11 (28,9)	1,4	От 0,8 до 2,6	36,8	71,1	59,6	50,0	50,0
ВН ≥6 log ₁₀ МЕ/мл	8 (42,1)	20 (52,6)	1,6	От 0,9 до 2,7	42,1	47,4	45,6	60,0	60,0
СРБ ≥3 мг/л	19 (100)	5 (13,2)**	7,6	От 4,6 до 12,6	100	86,8	91,2	90,0	99,0
НО	10 (55,5)	9 (29,1)**	2,9	От 1,7 до 5,4	55,5	70,9	68,4	50,0	60,0
ИМТ ≥30 кг/м ²	6 (31,6)	2 (5,2)**	8,9	От 3,3 до 24,1	31,6	94,8	73,7	90,0	60,0

Примечание. Для расчета достоверности показателей использован критерий χ^2 с поправкой Йетса; 4* — $p < 0,001$ при сравнении показателей больных с ИР и без ИР.

ста, точность, чувствительность и специфичность имели АГ, СП и повышение уровня СРБ ≥3 мг/л. Неадекватная обеспеченность 25(ОН)D и наличие ожирения при высокой прогностической ценности отрицательного результата, точности и чувствительности имели относительно невысокую специфичность.

Обсуждение

В данном исследовании подтверждено положение F. Negro и соавт. и M. Persico и соавт. [8, 9], что HCV-инфекция является фактором риска развития ИР и СД-2.

ИР без СД у больных ХГС встречалась в 1,7 раза чаще, а СД-2 в 2,6 раза чаще, чем у больных ХГВ. На фоне ИР и СД-2 чаще наблюдались МС и отдельные его компоненты, такие как АГ, снижение уровня ХС ЛПВП на фоне повышения концентрации ТГ и ХС ЛПОНП. Формирование дислипидемии у лиц с ИР и СД-2 значительно повышало риск развития АГ: на фоне ИР в 3,9 раза, на фоне СД-2 в 9,1 раза по сравнению с пациентами без ИР.

При сравнительной оценке биохимической активности в группе больных с ИР уровни АлАТ и АсАТ были достоверно выше, чем в группе без ИР, и ниже, чем в группе больных СД-2. Фактически для пациентов с СД-2 характерны не только изменения проницаемости мембран гепатоцитов, но и разрушения самих органелл печеночных клеток, а также повреждение билиарного полюса гепатоцитов и развитие синдрома холестаза, определяемое по уровню ГГТ и ЩФ.

В силу того что в этих группах не получено достоверного различия по ВН, можно предположить влияние СП на эти показатели. Так, жировая дистрофия гепатоцитов на фоне измененного липидного состава мембран могла способствовать изменению активности биохимических процессов в клетках печени (в том числе глюконеогенеза). При сравнении всех групп на фоне ИР выявлена тенденция к увеличению показателей гистологической активности по индексу Knodell и индекса фиброза по шкале METAVIR с максимальными значениями в группе больных с СД-2. Таким образом, с увеличением ИР усугублялось поражение гепатоцитов, что приводило к стойким морфологическим изменениям в печени.

Несмотря на то что ИР, как правило, ассоциируется с ожирением, у больных ХГС при ИМТ <25 кг/м² также выявлена ИР. Следует отметить, что при исключении влия-

ния антропометрических параметров ведущими факторами в формировании ИР явилась дислипидемия в виде повышения уровня ТГ и ХС ЛПОНП. Повышение уровня ТГ обусловлено увеличением секреции ЛПОНП и замедлением клиренса ТГ, обусловленных усиленным поступлением в печень свободных жирных кислот [10].

Как и в исследовании J. Hui и соавт. [11], ИР выявлена у больных ХГС с начальными проявлениями ФП. В этой группе больных на фоне ИР ожирение выявлено у 1/3, что в 6 раз выше по сравнению с больными без ИР, а СП наблюдался у 73,7% больных, что в 9,3 раза превышало показатели в группе без ИР. Поскольку в группе пациентов ХГС с ФП F 0-1 ИР и СД-2 встречались чаще, чем в аналогичной группе больных ХГВ (сопоставимых по полу, возрасту и ИМТ), можно предположить влияние HCV на формирование ИР и СП. В данном случае СП формируется в результате аккумуляции ТГ печеночной клеткой. С одной стороны, это происходит на фоне дислипидемии, характеризующейся увеличением уровня ТГ и ЛПНП, что рассматривают как специфические для HCV рецепторы, а с другой стороны, в результате нарушения функциональной активности печеночного микросомального триглицерид-трансферного протеина [12, 13].

В отличие от результатов J. Huang и соавт. [14], в данном исследовании не выявлено зависимости формирования ИР ни от генотипа HCV, ни от уровня ВН.

Дополнительным маркером ИР явились уровни СРБ. Характерно, что на всех этапах развития ИР имелась воспалительная реакция, определяемая по СРБ. Многочисленные исследования свидетельствуют, что вялотекущее воспаление, которое обнаруживается по повышению уровней СРБ, связано с начальными стадиями развития атеросклероза и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [15]. Аналогично выбрана граница СРБ ≥3 мг/л как фактор высокого риска, и следует отметить, что у всех больных с ИР и СД-2 выявлено вялотекущее воспаление. Данный маркер был наиболее значимым в диагностике ИР и СД-2, что также подтверждено в предыдущих исследованиях [16, 17]. Фактически уровни СРБ могут быть использованы как лабораторные маркеры ИР у больных ХГС.

Следует отметить, что у пациентов с ИМТ <25 кг/м² длительность заболевания достоверно не отличалась как на фоне ИР, так и без ИР. В то же время ИР сопряжена с ФП ≥3 баллов, что может косвенно свидетельствовать о более быстром прогрессировании ФП у больных с ИР.

Заключение

ИР характерна для вирусного гепатита С независимо от ИМТ и стадии ФП. Наличие ИР приводит к развитию СД-2, формированию СП и более быстрому прогрессированию ФП, а также отсутствию ответа на комбинированную ПВТ (пегилированный интерферон + рибавирин).

Ранняя диагностика ИР у больных ХГС как фактора риска более быстрого формирования ФП развития МС и его компонентов (АГ, ожирения, СД-2 и дислипидемии) является приоритетным условием профилактики прогрессирования заболевания.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Moucarri R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, Sobesky R, Martinot-Peignoux M, Maylin S, Nicolas-Chanoine MH, Paradis V, Vidaud M, Valla D, Bedossa P, Marcellin P. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008;134:416-423. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.010
- Camm'a C, Bruno S, Di Marco V, Di Bona D, Rumi M, Vinci M. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43:64-71. doi:10.1002/hep.20983/pdf
- Castera L. Steatosis, insulin resistance and fibrosis progression in chronic hepatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2006;52(2):125-134. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557184
- White DL, Ratziv U, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2008;49(5):831-844. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.006
- Bordelon P, Ghetu M, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):841-846. www.aafp.org/afp/2009/1015/p841.html
- Bess Dawson-Hughes, Robert P, Heaney, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*. 2005;16:713-716.
- Mari A, Ahren B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8:529-533.
- Persico M, Masarone M, La Mura V, Persico E, Moschella F, Svelto M, Bruno S, Torella R. Clinical expression of insulin resistance in hepatitis C and B virus-related chronic hepatitis: Differences and similarities. *World J Gastroenterol*. 2009;15(4):462-466. doi:10.3748/wjg.15.462
- Negro F, Alaei M. Hepatitis C virus and type 2 diabetes. *World J Gastroenterol*. 2009;15(13):1537-1547. doi:10.3748/wjg.15.1537
- Perlemuter G, Sabile A, Letteron P, Vona G, Topilco A', Chre'Tien Y, Koike K, Pessayre D, Chapman J, Barba G, and Bre' Chot C. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J*. 2002;16:185-194. doi:10.1096/fj.01-0396com
- Никитин И.Г., Богомолов П.О. Инсулинорезистентность и гепатит С: могут ли наши новые представления изменить подходы к лечению? *Фарматека*. 2007;2(137):15-19.
- Mirandola S, Bowman D, Hussain M, Alberti A. Hepatic steatosis in hepatitis C is a storage disease due to HCV interaction with microsomal triglyceride transfer protein (MTP) *Nutrition Metabol*. 2010;7:13. doi:10.1186/1743-7075-7-13
- Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125:1695-1704. doi:10.1053/j.gastro.2003.08.032
- Huang JF, Dai CY, Hwang SJ, Ho CK, Hsiao PJ, Hsieh MY, Lee LP, Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, Wang LY, Shin SJ, Chang WY, Chuang WL, Yu ML. Hepatitis C viremia increases the association with type 2 diabetes mellitus in a hepatitis B and C endemic area: an epidemiological link with virological implication. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(6):1237-1243. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01181.x
- 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):706-716.
- Popović-Dragonjić L, Jovanović M, Vrbić M, Konstantinović L, Kostić V, 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):14-18.
- Mahajan A, Tabassum R, Chavali S, Prakash Dwivedi O, Bharadwaj M, Tandon N, Bharadwaj D. High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Type 2 Diabetes in Urban North Indians. *Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2123-2127. doi:10.1210/jc.2008-2754

Поступила 20.06.2016