

Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С

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

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценить влияние метаболических нарушений и уровня галектина-3 на прогрессию фиброза печени (ФП) при хроническом гепатите С (ХГС).

Материалы и методы. Обследованы 106 больных ХГС. Критерии исключения: возраст моложе 20 и старше 65 лет, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, наличие вредных привычек (алкоголизм, наркомания), признаки декомпенсированного цирроза печени. Лабораторное обследование (биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ с определением антител HCV-Ab, вирусная нагрузка) дополнили эластометрией печени (Fibroscan®) с оценкой фиброза (кПа, шкала METAVIR). Оценивали индекс массы тела Кетле (кг/м²), наличие абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР). Уровень инсулина и галектина-3 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У 45% пациентов выявлено повышение индекса массы тела, 44% – АО, 62% – ИР. В 75% АО определялось у пациентов с ФП F₃-F₄. ИР выявлена у 56,7% пациентов с фиброзом F₀₋₁. Установлены значимые корреляционные связи между уровнем галектина-3 и степенью ФП (в кПа) [$r=0,206$, $p=0,034$] и стадией ФП (по шкале METAVIR) [$r=0,247$, $p=0,01$]. Уровень галектина-3 при циррозе печени составил 6,32 (4,57; 9,64) нг/мл, что достоверно выше показателей при F₀ – 3,96 (1,45; 5,30) нг/мл ($p=0,002$) и F₁ – 3,85 (2,20; 5,83) нг/мл ($p=0,002$). Путем расчета специфичности и чувствительности для стадии F₄ ФП (ROC-кривая, уровень галектина-3 равен 5,21 нг/мл) установлен уровень специфичности 74,7%, чувствительность составила 74%.

Заключение. В исследовании авторы установили достоверную связь между признаками нарушения углеводно-липидного обмена и ФП, а также уровнем галектина-3 и стадией ФП. Обосновано прогностическое значение повышения уровня галектина-3 для прогнозирования цирротической стадии ФП.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, галектин-3

Для цитирования: Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В. Нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 как факторы прогрессии фиброза печени при хроническом гепатите С. *Терапевтический архив.* 2021; 93 (2): 164–168. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200623

Disorders of carbohydrate-lipid metabolism and galectin-3 level as factors of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C

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

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Aim. To assess the effect of metabolic disorders and galectin-3 levels on the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C.

Materials and methods. 106 patients with HCV without decompensated liver cirrhosis were examined. Exclusion criteria: age younger than 20 and older than 65 years, diabetes, coronary heart disease, hypertension, alcoholism, drug addiction. Laboratory examination (biochemical blood test, enzyme immunoassay (ELISA) with determination of HCV-Ab antibodies, viral load) was supplemented with liver elastometry (Fibroscan®) with fibrosis assessment (kPa, METAVIR scale). The body mass index of Quetelet (kg/m²), the presence of abdominal obesity, insulin resistance were evaluated. Serum levels of insulin and galectin-3 were determined by ELISA.

Results. In 45% of patients, an increase in ITM was revealed, in 44% – abdominal obesity, in 62% – insulin resistance. In 75% abdominal obesity was determined in patients with liver fibrosis F₃-F₄. Insulin resistance was found more often in patients with fibrosis F₀₋₁ – 56.7%. Significant correlations between the level of galectin-3 and the degree of liver fibrosis (in kPa) [$r=0,206$, $p=0,034$], as well as the stage of liver fibrosis (on the METAVIR scale) [$r=0,247$, $p=0,01$] were obtained. The level of galectin-3 in liver cirrhosis was 6.32 (4.57; 9.64) ng/ml, which is significantly higher than in F₀ – 3.96 (1.45; 5.30) ng/ml ($p=0.002$) and F₁ – 3.85 (2.20; 5.83) ng/ml ($p=0.002$). By calculating the specificity and sensitivity of isolated for F₄ stage of liver fibrosis (ROC-curve, the level of galectin-3 is 5.21 ng/ml), the level of specificity of 74.7%, sensitivity of 74% was established.

Conclusion. We found a significant relationship between the disturbances of carbohydrate-lipid metabolism and liver fibrosis, the level of galectin-3 and fibrosis stage of the liver. The prognostic value of increasing the level of galectin-3 for predicting the cirrhotic stage of liver fibrosis is substantiated.

Keywords: chronic hepatitis C, liver fibrosis, abdominal obesity, insulin resistance, galectin-3

For citation: Kovaleva V.A., Zhevnerova N.S., Antonova T.V. Disorders of carbohydrate-lipid metabolism and galectin-3 level as factors of liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2021; 93 (2): 164–168. DOI: 10.26442/00403660.2021.02.200623

АО – абдоминальное ожирение
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность

ФП – фиброз печени
ХГС – хронический гепатит С
HCV – вирус гепатита С

Введение

Фиброз как типовой патофизиологический процесс является продвинутой стадией многих хронических состояний и одной из значимых причин увеличения заболеваемости и смертности в мире [1]. Прогрессирующий фиброз с переходом в цирроз печени – главная проблема хронических вирусных гепатитов. В связи с этим активно изучаются новые генетические, серологические и гистологические показатели, влияющие на прогрессирование фиброза печени (ФП), которые могут обосновывать новые направления патогенетической терапии [2–5].

Основной инициатор возникновения и развития ФП при гепатите С – это вирус гепатита С (HCV), который при известных его особенностях вызывает медленно прогрессирующее воспаление и длительное субклиническое течение хронического гепатита С (ХГС), включая цирротическую стадию заболевания. При этом развитие патологического процесса является отражением развития и распространения (утяжеления) ФП. Таким образом, главный способ прекращения прогрессирования ФП (развития цирроза) – эффективная противовирусная терапия.

В то же время известно, что на течение гепатита С, в частности на темпы развития фиброза печеночной ткани, могут оказывать влияние различные факторы. Имеются убедительные доказательства влияния липидного профиля в крови и ткани печени, патологий углеводного обмена на течение ХГС. По-прежнему активно обсуждается влияние на прогрессирование ФП при ХГС инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета 2-го типа, абдоминального ожирения (АО) [6–8]. Косвенным подтверждением этому служит информация об успешной коррекции метформинем ИР у больных ХГС, которая способствовала повышению эффективности противовирусной терапии [9].

Одним из новых перспективных индикаторов фиброза является галектин-3, принимающий участие в инициации фиброгенеза различных тканей, в том числе печени [2, 3]. В частности показано, что галектин-3 принимает и активизирует продукцию коллагена и фибрина в печени клетками Купфера [10].

Известно, что галектин-3 практически не экспрессируется нормальными гепатоцитами, его сывороточный уровень значительно повышается при хроническом вирусном повреждении печени на фоне прогрессирования фиброза и развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, что значительно реже встречается у больных хроническим гепатитом без выраженного фиброза [11, 12].

Фиброз как исход многих хронических воспалительных заболеваний печени определяет обоснованный интерес к возможностям медикаментозного регулирования этого процесса. Галектин-3 может оказаться ключом к разгадке механизмов управления хроническим воспалением и фиброгенезом и целью для создания антифибротических средств [13].

Таким образом, нарушения углеводно-липидного обмена и галектин-3 представляют интерес как факторы и маркеры прогрессирования ХГС.

Материалы и методы

В обследовании участвовали 44 мужчины и 62 женщины в возрасте от 20 до 65 лет (57% – моложе 40 лет).

Диагноз вирусного гепатита С подтвержден на основании обнаружения в крови пациентов маркеров вируса: HCV-Ab (методом иммуноферментного анализа), RNA-HCV (методом полимеразной цепной реакции) в совокупности с клинико-анамнестическими, биохимическими и инструментальными данными.

Результаты клинико-лабораторного обследования дополнили инструментальными данными: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и непрямая ультразвуковая эластометрия печени (Fibroscan®) с оценкой фиброза в кПа и по шкале METAVIR.

Для оценки определения нарушений углеводно-липидного обмена оценивали индекс массы тела (ИМТ) Кетле (кг/м²), АО (окружность талии ≥80 см у женщин), ИР (индекс резистентности НОМА-ИР ≥2,77).

Уровень сывороточных инсулина и галектина-3 определяли методом иммуноферментного анализа [наборы реактивов DRG Insulin ELISA (EIA-2935) и Human Galectin-3 Platinum ELISA (США)]. Полученные результаты сопоставили с показателями у 22 относительно здоровых лиц, по полу и возрасту соответствующих больным ХГС.

Критерии исключения: наличие у пациентов декомпенсированного цирроза печени (класс С по Чайлд–Пью, 1973), наличие других хронических заболеваний печени, потребление гепатотоксичных препаратов, возраст старше 65 лет, а также тяжелая соматическая патология (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, алкоголизм, наркомания).

Результаты

Отбор больных проводился по случайному признаку и составил типичную группу пациентов с ХГС при отсутствии или скудных клинических проявлениях и с разной продолжительностью от предполагаемого момента инфицирования. Больных обследовали при первичной диагностике ХГС. Как правило, поводом для обследования служили результаты скрининга анти-HCV в крови. Из лабораторных показателей наиболее часто выявляли незначительное повышение в крови активности аланинаминотрансферазы – в среднем 53,5 Ед/л (40,7; 125,4), однако у 34% пациентов показатель не превышал нормальный уровень. При этом независимо от продолжительности заболевания вирусная нагрузка колебалась от менее 500 000 МЕ/мл до более 1 000 000 МЕ/мл.

Наличие и степень выраженности ФП также существенно различались. Следует отметить, что у большинства обследованных пациентов фиброз не выявлялся или был минимально выражен, соответственно, F₀ по шкале

Сведения об авторах:

Жевнерова Наталья Сахиевна – к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0001-7231-8980

Антонова Тамара Васильевна – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-1784-6235

Контактная информация:

Ковалева Валерия Александровна – ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии. Тел.: +7(812)338-70-58; e-mail: infection@spmu.rssi.ru; ORCID: 0000-0002-4195-8368

METAVIR у 33% пациентов и F_1 – в 23% случаев. Вместе с тем у 34% пациентов диагностированы выраженный фиброз (F_3) и цирроз печени (F_4). Стадия ФП не коррелировала с продолжительностью заболевания.

С целью выявления метаболических нарушений у больных ХГС мы провели анализ таких показателей, как АО, ИР, избыточная масса тела, и сопоставили их со степенью ФП.

При объективном осмотре выявлены следующие нарушения углеводно-липидного обмена: у 45% пациентов ИМТ отмечен выше нормы, у 44% – определялось АО, у большинства больных (62%) диагностирована ИР.

Для определения частоты выявления нарушений углеводно-липидного обмена на разных стадиях ХГС мы выделили группу пациентов с отсутствием или минимально выраженным ФП и сравнили с пациентами с тяжелым ФП и циррозом печени. В этих группах мы сравнили частоту выявления АО, повышения ИМТ и наличия ИР (рис. 1).

Как видно на рис. 1, АО встречалось в 2 раза чаще при выраженном ФП и циррозе печени (75%) в сравнении с пациентами с начальными стадиями формирования фиброза (36,5%). Различий в частоте избыточной массы тела у пациентов сравниваемых групп не обнаружено. При этом ИР выявлена чаще у пациентов с минимальным ФП (F_{0-1}) – 56,7% в сравнении с тяжелым ФП и циррозом печени (F_3-F_4) – 22% случаев, что подтверждает ее значение в инициации метаболических нарушений.

При исследовании уровня галектина-3 обнаружено его повышение у 75,5% обследованных больных ХГС: средний уровень составил 3,78 (2,18; 5,34) нг/мл; в группе условно здоровых лиц этот показатель – 2,33 (1,8; 2,85) нг/мл ($p=0,0001$).

Медиана значения уровня галектина-3 отличалась в группах пациентов, разделенных по стадиям ФП (рис. 2).

Определяется тенденция к повышению уровня галектина-3 в крови у пациентов на фоне выраженного ФП (F_{3-4}) в сравнении со слабо выраженным фиброзом (F_{0-1}). Как видно на рис. 2, максимальных значений уровень галектина-3 достигает при фиброзе F_4 (циррозе печени).

Выявлена значимая корреляционная связь уровня галектина-3 и степени ФП в кПа ($r=0,206$, $p=0,034$), а также

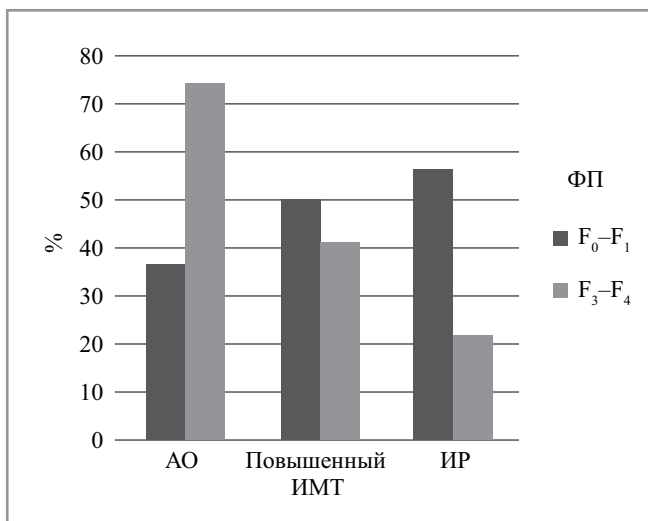


Рис. 1. Частота выявления признаков нарушения углеводно-липидного обмена у больных ХГС на разных стадиях ФП.

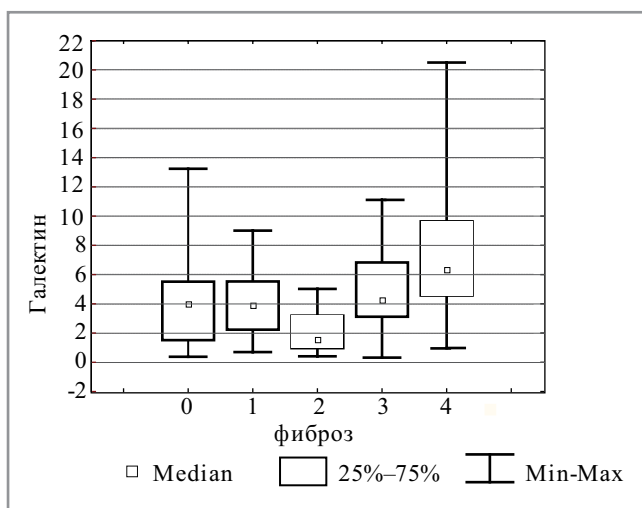


Рис. 2. Средний уровень галектина-3 в крови (нг/мл) больных ХГС с разными стадиями ФП.

между уровнями галектина-3 и стадиями ФП по шкале METAVIR ($r=0,247$, $p=0,01$).

Как видно из данных табл. 1, при рассмотрении ФП как количественной переменной между данной величиной и уровнем галектина-3 выявлены достоверные связи.

На стадию ФП (по METAVIR) уровень галектина-3 ($p=0,0003$) имеет более значимое влияние по сравнению с уровнем аланинаминотрансферазы ($p=0,7648$), что показано путем применения непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

Средний уровень галектина-3 при циррозе печени составил 6,32 (4,57; 9,64) нг/мл, что достоверно выше показателей при F_0 – 3,96 (1,45; 5,30) нг/мл ($p=0,002$) и F_1 – 3,85 (2,20; 5,83) нг/мл ($p=0,002$), при F_3 4,22 (2,05; 7,24) нг/мл имеет лишь тенденцию к более высокому уровню ($p>0,05$).

Путем проведения post-hoc-анализа выявлено значимое влияние уровня галектина-3 в крови больных ХГС на цирротическую стадию ФП (F_4); табл. 2.

На рис. 3 черной точкой отмечены значения чувствительности (64%) и специфичности (69%) при уровне галектина-3, равном 4,79 нг/мл. Такой уровень галектина, предсказанный регрессионной прямой, соответствует плотности ФП, равной 9,0 кПа (F_3-F_4).

Следовательно, прогнозирование стадий ФП F_3-F_4 по уровню галектина-3 в крови не является точным.

Таблица 1. Результаты оценки степени связи между уровнем галектина-3 в крови и выраженностью ФП (корреляция Спирмена)

Переменные	Галектин-3, нг/мл	Фиброз, кПа	Стадия фиброза (по METAVIR)
Галектин-3, нг/мл	1,000 000	0,206 373*	0,247 377*
Фиброз, кПа	0,206 373*	1,000 000	0,937 874*
Стадия фиброза (по METAVIR)	0,247 377*	0,937 874*	1,000 000

*Значимые корреляции, $p<0,05$.

Таблица 2. Различия уровня галектинаА3 на разных стадиях ФП (тест Краскела–Уоллиса)

Зависимая переменная галектин-3	Независимая переменная (стадия фиброза по METAVIR)				
	0	1	2	3	4
	R: 49,556	R: 48,458	R: 26,150	R: 52,22	R: 73,796
0		1,000 000	0,331 888	1,000 000	0,019 543*
1	1,000 000		0,538 706	1,000 000	0,033 057*
2	0,331 888	0,538 706		0,649 313	0,000 283*
3	1,000 000	1,000 000	0,649 313		0,682 759
4	0,019 543*	0,033 057*	0,000 283*	0,682759	

*Значимые корреляции, $p=0,0003$.

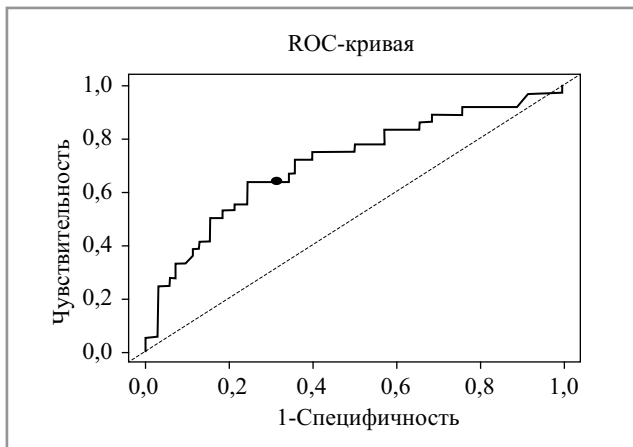


Рис. 3. РОСАкривая зависимости чувствительности и специфичности установления выраженности ФП от уровня галектинаА3 (более или менее 4,79 нг/мл).

Однако после проведения тех же расчетов изолированно при уровне галектина-3, равном 5,21 нг/мл, что соответствует F4 стадии ФП, уровень специфичности составил 74,7%, а уровень чувствительности – 74% (рис. 4). Это делает возможным прогнозирование цирротической стадии ФП, используя данное пороговое значение галектина-3.

Обсуждение

Прогрессирование ХГС, стадии его развития определяются степенью выраженности ФП. Цирроз печени ассоциирован с неблагоприятным исходом заболевания, риском развития гепатокарциномы.

В результате проведения многофакторного анализа выявлена достоверная связь между ФП и такими показателями, как признаки нарушения углеводно-липидного обмена и уровень галектина-3 в сыворотке крови. Установлена достоверная связь стадии ФП и уровня галектина-3 в крови больных ХГС.

Обоснована возможность прогностического использования значения уровня галектина-3 в крови больных ХГС для выявления цирротической стадии ФП, что в литературе подтверждено и в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Этот неинвазивный маркер ФП может быть использован для контроля за эффективностью противови-

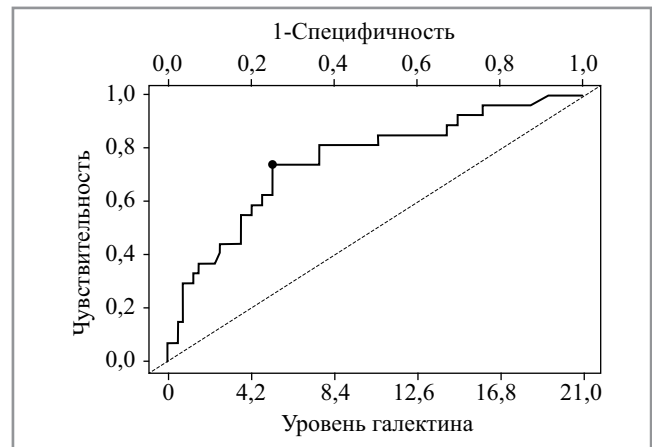


Рис. 4. РОСАкривая зависимости чувствительности и специфичности установления выраженности ФП (F₄) от уровня галектинаА3 в крови (более 5,21 нг/мл).

русной терапии, мониторинга в период диспансерного наблюдения за пациентами с ХГС.

Заключение

В исследовании показано влияние галектина-3 и нарушений углеводно-липидного обмена на развитие ФП при ХГС. Галектин-3, АО, избыточная масса тела, ИР оказывают влияние на процесс фиброобразования печеночной ткани, являясь независимыми друг от друга факторами. Это положение обосновывает возможности патогенетической терапии, направленной как на коррекцию углеводно-липидного обмена, так и ограничения фиброгенного влияния галектина-3. В эксперименте показано, что применение ингибиторов галектина-3 приводит не только к деградации коллагена и обратному развитию фиброза печеночной ткани при индуцированном циррозе у мышей, но и к снижению давления в портальной вене [15]. Эти препараты могут найти применение у пациентов с противопоказаниями для противовирусной терапии или в случаях с продвинутыми стадиями фиброза как ассистирующая терапия в сочетании с противовирусными средствами.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199-210. doi: 10.1002/path.2277
2. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Molecular Sci.* 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379
3. Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В. Уровень галектина-3 в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С. *Журнал инфектологии.* 2016;8(2):85-91 [Kovaleva VA, Zhevnerova NS, Antonova TV. The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C. *Journal Infectology.* 2016;8(2):85-91 (In Russ.)].
4. Moon H-W, Park M, Hur M, et al. Usefulness of Enhanced Liver Fibrosis, Glycosylation Isomer of Mac-2 Binding Protein, Galectin-3, and Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 for Assessing Liver Fibrosis in Chronic Liver Diseases. *Ann Lab Med.* 2018;38(4):331-3. doi: 10.3343/alm.2018.38.4.331
5. Uluca Ü, Şen V, Ece A, et al. Serum galectin-3 levels in children with chronic hepatitis B infection and inactive hepatitis B carriers. *Med Sci Monit.* 2015;21:1376-80. doi: 10.12659/MSM.894035
6. Антонова Т.В., Романова М.А., Сергеева Е.Г. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом. *Журн. инфектологии.* 2011;3(3):91-6 [Antonova TV, Romanova MA, Sergeeva EG. Chronic hepatitis C in patients with metabolic syndrome. *J Inf.* 2011;3(3):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-3-91-96
7. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Цветковская Т.Н. Роль ожирения в развитии метаболических нарушений, прогрессировании фиброза печени и исходов противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016;1:22-31 [Tkachenko LI, Maleev VV, Tsvetkovskaya TN. The role of obesity in the development of metabolic disorders, the progression of liver fibrosis and the outcomes of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy.* 2016;1:22-31 (In Russ.)].
8. Cobbold JF, Cox IJ, et al. Lipid profiling of pre-treatment liver biopsy tissue predicts sustained virological response in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res.* 2012;42(7):714-20. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00975.x
9. Алескерова А.И., Агаева Г.Ш. Инсулинорезистентность и его коррекция у пациентов с хроническим гепатитом С, находящихся на лечении ДАА. Материалы XXIV ежегодного международного конгресса «Гепатология сегодня». 29–31 марта 2019 г. Москва. С. 10 [Aleskerova A.I., Agaeva G.Sh. Insulin resistance and its correction in patients with chronic hepatitis C who are treated with AAD. Materials of the XXIV Annual International Congress «Hepatology Today». March 29–31, 2019. Moscow. P. 10 (In Russ.)].
10. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Investig.* 2005;115:209-18. doi: 10.1172/JCI24282
11. Ulu M, Alacacioglu A, Yuksel E, et al. Prognostic significance of serum galectin-3 levels in patients with hepatocellular cancer and chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol.* 2015;21(1):47-50. doi: 10.4103/1319-3767.151228
12. Bacigalupo ML, Manzi M, Rabinovich GA, Troncoso MF. Hierarchical and selective roles of galectins in hepatocarcinogenesis, liver fibrosis and inflammation of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):8831-49. doi: 10.3748/wjg.v19.i47.8831
13. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int J Mol Med.* 2018;41:599-614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311
14. Traber PG, Chou H, Zomer E, et al. Regression of fibrosis and reversal of cirrhosis in rats by galectin inhibitors in thioacetamide-induced liver disease. *PLoS ONE.* 2013;8:e75361. doi: 10.1371/journal.pone.0075361
15. Weber SN, Wasmuth HE. Liver fibrosis: from animal models to mapping of human risk variants. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):635-46. doi: 10.1016/j.bpg.2010.07.013.

Поступила 19.07.2019



OMNIDOCTOR.RU