

ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Т.В. Антонова^{1,2}, М.А. Романова¹, Е.Г. Сергеева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

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

Chronic hepatitis C in patients with metabolic syndrome

T.V. Antonova^{1,2}, M.A. Romanova¹, E.G. Sergeeva¹

¹ Saint-Petersburg State Medical University named by I.P. Pavlov, Saint-Petersburg

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

Резюме. Проведена оценка лабораторно-морфологических характеристик хронического гепатита С у больных с метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением, дислипидемией и инсулинорезистентностью. В исследовании включено 115 больных хроническим гепатитом С с компенсированной и субкомпенсированной функцией печени. Метаболический синдром выявлен – у 13,0%, абдоминальное ожирение – у 46,1%, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности – у 51,3%, повышение артериального давления – у 22,6%, гипертриглицеридемия – у 8,8%, инсулинорезистентность – у 28,7% пациентов. Установлено, что биохимическая активность хронического гепатита С выше у больных с метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью, чем у больных без клинико-лабораторных признаков нарушения углеводно-жирового обмена. При тяжелом фиброзе печени абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, гипертриглицеридемия выявляются чаще, чем на ранних стадиях заболевания. Результаты исследования позволяют судить о влиянии нарушений углеводно-жирового обмена на активность и стадию хронического гепатита С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия.

Введение

Вирусный гепатит С приобрел значение одной из глобальных проблем здравоохранения. К клиническим особенностям гепатита С следует в первую очередь отнести высокую частоту хронизации (85%), что обеспечивает неуклонное увеличение числа больных хронической инфекцией. Это объясняет пристальное внимание к изучению патогенеза инфекционного процесса, в частности, инициации и прогрессирования фиброза печени при хроническом гепатите С (ХГС). В настоящее время

Abstract. Laboratory and morphological characteristics of chronic hepatitis C in patients with metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidemia and insulin resistance had been evaluated. The study included 115 patients with chronic hepatitis C with compensated and subcompensated liver functions. Metabolic syndrome had been diagnosed in 13,0%, abdominal obesity – in 46,1%, reduction of high density lipoprotein cholesterol – in 51,3%, increase in blood pressure – in 22,6%, high triglycerides – in 8,8% and insulin resistance – in 28,7% of patients. Biochemical activity of chronic hepatitis C was found to be higher in patients with metabolic syndrome, abdominal obesity and insulin resistance than in patients without clinical or laboratory signs of carbohydrate and fat metabolism disturbances. Abdominal obesity, insulin resistance, reduced high density lipoprotein cholesterol, high triglycerides were detected in severe liver fibrosis more frequently than in early stages of the disease. Results of the study allowed us to estimate the influence of the carbohydrate-lipid metabolism disorders on the activity and the stage of chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C, metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia.

установлен ряд факторов, влияющих на прогрессирование заболевания, среди которых выделяют возраст больного (старше 40 лет), длительность течения инфекции, мужской пол, вирус генотипа 1b и употребление алкоголя [1]. В последнее время широко обсуждается возможное влияние инсулинорезистентности (ИР) на течение хронической HCV-инфекции, которая представляет собой метаболическое нарушение, характеризующееся снижением реакции инсулин-чувствительных тканей на инсулин при его достаточной концен-

трации, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Инсулинорезистентность определяют также как состояние, характеризующееся потребностью в более высокой концентрации инсулина, чем в норме, для реализации его биологических эффектов. Большой интерес к ИР связан с изучением такого широко распространенного в популяции патологического состояния, как метаболический синдром, который характеризуется сочетанием абдоминального ожирения, гипергликемии натощак (пограничной), артериальной гипертензии и дислипидемии. Показано, что именно ИР при метаболическом синдроме имеет существенно более тесную связь с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем отдельные его компоненты [2]. Данные о встречаемости метаболического синдрома у пациентов с хронической HCV-инфекцией неоднозначны. Вместе с тем, имеются сведения о более частом его обнаружении при ХГС в сравнении с результатами популяционных исследований [3].

Очевидно, что наличие ИР у больных ХГС может быть следствием сопутствующего метаболического синдрома. В этих случаях ИР обусловлена имеющимися у пациента (предшествующими и сопутствующими инфекции) метаболическими нарушениями, в первую очередь абдоминальным ожирением — это так называемая метаболическая ИР. Абдоминальное ожирение (АО) имеет прямое отношение к развитию ИР. Не меньший интерес представляет другой, специфический для гепатита С механизм развития резистентности к инсулину. Убедительно доказана ее непосредственная связь с инфицированием вирусом гепатита С и развитием гепатита — это так называемая вирусная ИР [4–7]. Вирусная ИР обусловлена прямым и опосредованным (через провоспалительные цитокины) действием возбудителя на инсулиновый каскад [8, 9]. Подтверждением участия вируса в развитии ИР при ХГС служат наблюдения, свидетельствующие о повышении чувствительности к инсулину на фоне успешной противовирусной терапии (у больных с устойчивым ответом) и сохранении ИР в случаях с отсутствием элиминации возбудителя [10].

Гиперинсулинемия как результат ИР стимулирует активацию синтеза внеклеточного матрикса звездчатыми клетками [11], приводя к прогрессированию фиброза. На фоне ИР активизируется липолиз жировой ткани, повышается концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в крови, что способствует развитию стеатоза печени и стеатогепатита, а также атерогенной дислипидемии: повышению уровня триглицеридов (ТГ), атерогенных фракций липопротеинов, снижению уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) [12, 13].

Широкое распространение ХГС и метаболического синдрома позволяет предположить взаимное влияние этих патологических процессов, что нуждается в детальном изучении, так как открывает перспективы в совершенствовании прогноза течения и исходов, а также новых подходов к фармакологической коррекции.

Цель исследования — оценить лабораторно-морфологические характеристики ХГС у больных с метаболическим синдромом, абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью.

Задачи исследования

1. Оценить встречаемость метаболического синдрома, абдоминального ожирения, инсулинорезистентности у больных с разной выраженностью лабораторных и гистологических проявлений ХГС.

2. Сопоставить биохимическую, гистологическую активность ХГС, выраженность фибротических изменений печени с наличием метаболического синдрома, абдоминального ожирения и инсулинорезистентности.

3. Изучить липидный профиль у больных с разной выраженностью лабораторных и гистологических проявлений ХГС.

Материалы и методы

В исследование включены 115 больных ХГС с малосимптомным течением заболевания, компенсированной или субкомпенсированной функцией печени (58 мужчин и 57 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет. Средний возраст обследованных составил $35,8 \pm 9,1$ лет, при этом 77 человек (67%) — люди в возрасте до 40 лет.

Диагноз ХГС установлен на основании обнаружения в крови маркеров вируса: HCV-Ab, RNA-HCV, а также по совокупности клинико-anamnestических, эпидемиологических, биохимических, инструментальных данных согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994). Критериями исключения при подборе пациентов были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Чайльд — Пью, 1973), возраст старше 55 лет, хронические заболевания печени другой этиологии (в том числе вирусный гепатит В), приём гепатотоксичных и иммуносупрессивных препаратов, употребление наркотических средств, хронический алкоголизм, сахарный диабет, неконтролируемая и симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая сопутствующая соматическая патология.

В соответствии с задачами исследования проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ) методом Кетле ($\text{кг}/\text{м}^2$). Для распределения пациентов по ИМТ использовали критерии ожирения ВОЗ

1997 г. Абдоминальное ожирение устанавливали при окружности талии (ОТ) у мужчин равной или более 94 см, у женщин равной или более 80 см в соответствии с критериями Международной федерации диабета (IDF, 2005).

Лабораторное обследование больных включало стандартный при хронических гепатитах набор клинико-биохимических показателей. У 101 пациента методом ПЦР был определен генотип вируса гепатита С. В 50,5% случаев гепатит С был обусловлен вирусом гепатита С генотипа 1b, в 49,5% – генотипа 3a.

Показатели липидного спектра сыворотки венозной крови определяли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов Roche (Германия) на анализаторе COBAS 400/700/800 (Германия).

Для диагностики метаболического синдрома использовали критерии Международной федерации диабета 2005 г., согласно которым для постановки диагноза необходимо наличие у пациента АО и не менее двух дополнительных критериев из числа следующих: повышение уровня триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин; повышение артериального давления (АД) (систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт.ст.); повышение концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа; нарушение толерантности к глюкозе. В нашем исследовании сахарный диабет был критерием исключения, глюкозотолерантный тест не проводился.

Содержание иммунореактивного инсулина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «DRG Insulin ELISA (EIA – 2935)» (DRG Diagnostics, США). Для оценки ИР использовали индекс инсулинорезистентности НОМА-ИР (Matthews D., 1985): глюкоза натощак, ммоль/л × инсулин натощак мкЕД/мл /22,5. Наличие ИР подтверждали, если индекс НОМА-ИР был равен или более 2,77.

Стадию фиброза печени определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптата печени у 10 пациентов, расчетным тестом «ФиброТест» (BioPredictive, Франция) у 20 пациентов и непрямой ультразвуковой эластографией печени (Fibroscan) у 37 пациентов. Степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR (у 10 больных ХГС при исследовании гепатобиоптата и у 20 больных по данным «АктивТест» (BioPredictive, Франция)). Стадию стеатоза печени определили у 10 больных ХГС по результатам «СтеатоТест» (BioPredictive, Франция).

Полученные данные обрабатывали в статистической программе SPSS 12.0 RU for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных, а также критерий χ^2 для анализа качественных признаков. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали: M – среднее арифметическое и s – стандартное отклонение (при нормальном распределении данных), Me (25%; 75%) – медиана (25-й; 75-й процентиля) для отличных от нормального распределений. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Учитывая значение АО как обязательного компонента метаболического синдрома, оценили его частоту в группе обследованных больных. Абдоминальное ожирение выявлено у 46,1% больных ХГС. Гендерных различий в частоте выявления АО не найдено ($p > 0,05$). Вместе с тем, АО существенно чаще (более чем в 2 раза) было диагностировано у больных ХГС старше 40 лет (71,1%) в сравнении с младшей возрастной группой (33,8%, $p < 0,001$). При сопоставлении АО с ИМТ оказалось, что у 60,4% больных ХГС абдоминальное ожирение сочеталось с избыточной массой тела, у 24,5% – с ожирением, в то время как у 15,1% больных масса тела была нормальной.

Метаболический синдром диагностирован у 13% больных ХГС (15 пациентов). У больных ХГС с АО метаболический синдром встречался чаще (28,3%). Мы проанализировали встречаемость отдельных компонентов метаболического синдрома у больных ХГС. Следует отметить, что у большинства пациентов с АО (73,6%) выявлялся хотя бы один дополнительный компонент метаболического синдрома, среди которых наиболее частым было снижение уровня ХСЛПВП (52,8%). Интересно, что этот признак с такой же частотой регистрировался у больных ХГС без АО (50,0%; $p > 0,05$). Вторым по частоте компонентом метаболического синдрома было повышение АД – у 22,6% больных ХГС в общей группе, при этом у пациентов с АО повышение АД выявлялось в 2,5 раза чаще, чем у больных с нормальной окружностью талии (34,0% и 12,9% соответственно, $p < 0,01$). Гипертриглицеридемия выявлена у 8,8% пациентов ХГС (13,2% больных с АО и 4,9% больных без АО, $p > 0,05$), при этом уровень ТГ выше у больных с АО ($1,18 \pm 0,52$ и $0,94 \pm 0,45$ ммоль/л соответственно, $p = 0,01$).

Инсулинорезистентность диагностирована у 33 больных ХГС (28,7%). Выявили зависимость величины НОМА-ИР и встречаемости ИР от наличия у больных ХГС метаболического синдрома и его компонентов (табл. 1).

Таблица 1

Величина индекса НОМА-ИР и встречаемость инсулинорезистентности у больных ХГС с метаболическим синдромом и отдельными его компонентами

Показатель		n	НОМА-ИР		ИР (НОМА-ИР \geq 2,77)	
			Me (25%; 75%)	p	%	p
Абдоминальное ожирение	есть	53	2,50 (1,73; 3,56)	<0,001	41,5	<0,01
	нет	62	1,81 (1,28; 2,32)		17,7	
Снижение уровня ХСЛПВП	есть	59	2,26 (1,44; 3,26)	> 0,05	37,3	< 0,05
	нет	56	1,94 (1,46; 2,63)		19,6	
Гипертриглицеридемия	есть	10	4,79 (2,48; 6,87)	< 0,01	70,0	< 0,01
	нет	104	1,90 (1,43; 2,80)		25,0	
Повышение артериального давления	есть	26	2,65 (1,89; 4,62)	< 0,01	50,0	< 0,01
	нет	89	1,86 (1,35; 2,71)		22,5	
Метаболический синдром	есть	15	3,52 (2,56; 5,00)	<0,001	73,3	<0,001
	нет	100	1,88 (1,38; 2,68)		22,0	

n — число больных;

p — уровень статистической значимости.

Как видно из таблицы 1, у больных ХГС с АО индекс НОМА-ИР был почти в 1,5 раза выше и инсулинорезистентность регистрировалась в 2 раза чаще, чем у пациентов без АО. В подтверждение ассоциации абдоминального ожирения и ИР найдена положительная связь средней силы между НОМА-ИР и ОТ ($r_s = 0,394$; $p < 0,001$). У пациентов с дислипидемией (снижением уровня ХСЛПВП и/или гипертриглицеридемией) ИР встречалась чаще, чем у больных ХГС с нормальным липидным профилем ($p < 0,05$). Найдена положительная корреляционная связь между НОМА-ИР и ТГ ($r_s = 0,394$; $p < 0,001$). У пациентов с гипертонической болезнью индекс НОМА-ИР был выше и ИР выявлялась чаще, чем у больных с нормальным АД ($p < 0,05$). 73,3% больных ХГС с метаболическим синдромом имели инсулинорезистентность, что достоверно чаще, чем у больных ХГС без МС (22,0%, $p < 0,01$).

Проведена оценка изменений частоты выявления метаболического синдрома, АО и ИР в зависимости от характеристик ХГС: биохимических показателей активности (АлАТ, тимоловая проба), стадии фиброза печени, степени гистологической активности, а также генотипа вируса гепатита С. По активности АлАТ выделены 2 группы пациентов: с активностью в пределах нормальных значений и повышенной активностью показателя (более двух норм). По уровню тимоловой пробы выделены пациенты с нормальным и повышенным значением показателя. По выраженности фиброза печени больные разделены на группы с отсутствием, слабым или умеренным фиброзом (F0–F2) и с тяжелым фиброзом или циррозом (F3–F4). По степени гистологической активности выделены

2 группы: с минимальной или слабо выраженной активностью (A0–A1) и с умеренной или выраженной активностью (A3–A4); по стадии стеатоза печени также выделены 2 группы: S0–S1 и S2–S3 (SteatoTest). Различий частоты выявления метаболического синдрома, АО и ИР в зависимости от генотипа вируса гепатита С не обнаружено ($p > 0,05$). У больных ХГС с повышенной активностью АлАТ АО, ИР выявлялись в 1,5–2 раза чаще, чем у обследованных с активностью АлАТ в пределах нормы (30,8% и 56,4%; 15,4% и 38,2% соответственно, $p < 0,05$). Метаболический синдром у больных ХГС с нормальной активностью АлАТ не выявлен, тогда как почти каждый четвертый больной ХГС (23,6%) с активностью АлАТ более 2 норм имел метаболический синдром ($p < 0,01$). При повышенном уровне тимоловой пробы, отражающей активность мезенхимального воспаления, достоверно чаще встречались метаболический синдром и ИР (32,3% и 48,4%), чем в случаях с нормальным значением показателя (6,8% и 23,0% соответственно, $p < 0,05$). 72,2% больных ХГС с выраженным фиброзом печени (F3–F4, $n = 18$) имели АО, 55,6% – ИР и 44,4% – метаболический синдром, что достоверно чаще, чем у больных с F0–F2 ($n = 49$) (40,8%, 22,4%, 6,1% соответственно, $p < 0,05$). При ХГС с умеренной или выраженной степенью гистологической активности (A2–A3, $n = 19$) АО регистрировалось в 7,5 раз чаще, чем у больных с A0–A1 ($n = 11$) (68,4% и 9,1% соответственно, $p < 0,01$). Абдоминальное ожирение имело тесную связь с наличием и выраженностью стеатоза печени. У всех 6 больных ХГС с умеренным или выраженным стеатозом печени S2–S3 было выявлено АО, тогда как ни у одного

из 4 больных с S0–S1 абдоминального ожирения не было.

Провели сравнение уровней биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени при наличии и отсутствии клинических признаков нарушения углеводно-жирового обмена (табл. 2). Данные таблицы 2 свидетельствуют о большей биохимической активности ХГС у больных с сопутствующими АО, ИР и особенно метаболическим синдромом. Уровни АлАТ, ГГТП, тимоловой пробы в 2–2,5 раза выше, а уровень альбумина ниже у больных с метаболическим синдромом по сравнению с пациентами, имеющими АО без метаболического синдрома.

Связь между АО и активностью воспалительного процесса при ХГС подтверждена данными корреляционного анализа. Найдены прямые связи между ОТ и АлАТ ($r_s=0,274$; $p<0,01$), ОТ и ГГТП ($r_s=0,374$; $p<0,05$) и обратная связь между ОТ и альбуминами ($r_r=-0,296$; $p<0,01$).

Учитывая закономерное изменение липидного спектра при метаболическом синдроме, а также обнаружение более чем в половине случаев ХГС (51,3%) такого критериального признака, как снижение уровня ХСЛПВП, представляло интерес сопоставление показателей липидограммы с характеристиками ХГС. Уровень антиатерогенного ХСЛПВП при выраженной активности АлАТ (более 3 норм) оказался достоверно ниже, чем в случаях с активностью АлАТ в пределах нормы ($0,94\pm 0,36$ ммоль/л и $1,22\pm 0,37$ ммоль/л соответственно, $p<0,05$). При тяжелом фиброзе печени F3–F4 также выявлено понижение уровня ХСЛПВП

по сравнению с F0–F2 ($1,01\pm 0,41$ ммоль/л и $1,28\pm 0,44$ ммоль/л соответственно, $p<0,05$), тогда как уровень проатерогенных ТГ выше ($1,44\pm 0,54$ ммоль/л и $0,93\pm 0,36$ ммоль/л соответственно, $p<0,01$). Снижение уровня ХСЛПВП, гипертриглицеридемия у обследованных с выраженным фиброзом встречались существенно чаще (66,7%, 27,8% при F3–F4 и 36,7%, 2,0% при F0–F2 соответственно, $p<0,05$). Между показателями липидного профиля и биохимической активности ХГС найдены корреляционные связи: положительные между ТГ и ГГТП ($r_s=0,358$; $p<0,01$), ТГ и тимоловой пробой ($r_s=0,209$; $p<0,05$); отрицательные между ХСЛПВП и АлАТ ($r_s=-0,331$; $p<0,001$), ХСЛПВП и ГГТП ($r_s=-0,294$; $p<0,05$).

Выводы

1. Метаболический синдром выявлен у 13,0% больных ХГС, абдоминальное ожирение обнаружено в 46,1% и инсулинорезистентность в 28,7% случаев. Инсулинорезистентность чаще встречается у больных ХГС с абдоминальным ожирением, чем без него.

2. Снижение уровня антиатерогенного ХСЛПВП встречается при ХГС в 51,3% случаев, при этом частота этого признака не зависит от наличия у больных абдоминального ожирения.

3. Наличие у больных ХГС абдоминального ожирения, метаболического синдрома и инсулинорезистентности сопровождается большей биохимической активностью гепатита (по активности АлАТ).

4. У больных ХГС с тяжелым фиброзом F3–F4 более часто обнаружено абдоминальное ожирение.

Таблица 2

Биохимические показатели, отражающие функциональное состояние печени у больных ХГС в зависимости от клинических признаков нарушения углеводно-жирового обмена

Показатель	Абдоминальное ожирение			Метаболический синдром (n = 15)	АО без метаболического синдрома нет (n = 38)	p	Инсулинорезистентность		
	есть (n = 53)	нет (n = 62)	p				есть (n = 33)	нет (n = 82)	p
Активность АлАТ (Ед/л), Me (25%, 75%)	91,0 (64,5; 137,5)	64,0 (42,8; 125,5)	= 0,051	159,0 (106,0; 195,0)	77,0 (51,8; 118,0)	= 0,001	106,0 (61,5; 179,5)	70,0 (42,8; 119,0)	< 0,05
Активность АсАТ (Ед/л), Me (25%, 75%)	56,0 (37,0; 114,0)	47,0 (30,0; 77,0)	< 0,05	119,5 (60,3; 163,5)	46,0 (32,0; 101,0)	< 0,05	93,0 (46,3; 115,0)	42,5 (29,3; 74,3)	< 0,05
ГГТП (Ед/л), Me (25%, 75%)	41,0 (31,0; 113,0)	29,0 (21,3; 49,0)	< 0,05	85,5 (50,5; 213,8)	39,0 (27,5; 57,5)	= 0,058	49,5 (34,5; 118,3)	31,0 (22,0; 49,0)	< 0,05
Тимоловая проба (ед.), Me (25%, 75%)	3,7 (2,5; 6,2)	3,0 (2,0; 5,0)	> 0,05	6,0 (3,0; 9,0)	3,1 (2,1; 5,4)	< 0,05	4,7 (2,1; 8,7)	3,0 (2,0; 5,1)	< 0,05
Альбумины (г/л), M±s	43,8±5,4	46,1±4,7	< 0,05	41,3±6,1	44,9±4,8	< 0,05	43,3±6,6	45,7±4,3	> 0,05
γ-глобулины (%), M±s	19,3±3,6	18,3±2,9	> 0,05	20,6±4,1	18,7±3,2	> 0,05	19,8±3,7	18,3±3,0	< 0,05

n – число больных;

p – уровень статистической значимости.

ние, снижение уровня ХСЛПВП, гипертриглицеридемия, инсулинорезистентность в сравнении с ранними стадиями заболевания.

Литература

1. Poynard, T. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — V. 34. — P. 730–739.
2. Kahn, R. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes / R. Kahn [et al.] // *Diabetes Care*. — 2005. — V. 28. — P. 2289–2304.
3. Nanouneh, I.A. Клиническое значение метаболического синдрома у больных хроническим гепатитом С / I.A. Nanouneh [et al.] // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология*. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 158–164.
4. Monto, A. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol / A. Monto [et al.] // *Hepatology*. — 2002. — V. 36. — P. 729–736.
5. Adinolfi, L.E. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity / L.E. Adinolfi [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — V. 33 № 6. — P. 1358–1364.
6. Lo Iacono, O. The impact of insulin resistance, serum adipocytokines and visceral obesity on steatosis and fibrosis in patients with chronic hepatitis C / O. Lo Iacono [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — V. 25. — P. 1181–1191.
7. Kawaguchi, T. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3 / T. Kawaguchi [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2004. — V. 165. — P. 1499–1508.
8. Shintani, Y. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance / Y. Shintani [et al.] // *Gastroenterology*. — 2004. — V. 126. — P. 840–848.
9. Hotamisligil, G.S. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor / G.S. Hotamisligil [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1994. — V. 91. — P. 4854–4858.
10. Romero-Gomez, M. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients / M. Romero-Gomez [et al.] // *Gastroenterology*. — 2005. — V. 128. — P. 636–641.
11. Paradis, V. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: a potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis / V. Paradis [et al.] // *Hepatology*. — 2001. — V. 34. — P. 738–744.
12. Sanyal, A.J. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities / A.J. Sanyal [et al.] // *Gastroenterology*. — 2001. — V. 120, № 5. — P. 1183–1192.
13. Pirro, M. Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Québec Cardiovascular Study / M. Pirro [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2002. — V. 160 № 2. — P. 377–378.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В.А. Алмазова, д.м.н, профессор; тел.: 8(812)499-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru;

Романова Мария Александровна — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: 8(812)499-70-58, e-mail — mromanova81@mail.ru;

Сергеева Елена Геннадьевна — доцент кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д.м.н.; e-mail: ele195738@mail.ru.