

Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом

Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А.*, Медведева И.В.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Актуальность. Рост интереса к проблеме НАЖБП обусловлен увеличением частоты ожирения среди населения развитых стран, данный тренд способствует поражению печени у 20–40% популяции, однако интенсификация процессов фиброобразования регистрируется далеко не у всех больных, что диктует необходимость изучения факторов, ассоциированных с фиброзом печени. **Цель исследования.** Изучить состояние липидного и углеводного обмена у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом в зависимости от выраженности фиброза печени. **Материалы и методы.** Обследовано 129 больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом в возрасте от 18 до 59 лет (медиана возраста 44 года, интерквартильный размах от 38 до 47 лет), которым проведена эластометрия с оценкой выраженности фиброза в зависимости от сопутствующих метаболических нарушений (нарушения липидного профиля и углеводного обмена). **Результаты.** Наличие нарушений углеводного обмена в 100% случаев ассоциируется с НАЖБП, а эластометрические признаки фиброза выявляются у 61% данной категории пациентов. На фоне этого при наличии фиброза печени, вне зависимости от степени его выраженности, у пациентов без нарушений углеводного обмена более чем в 2 раза чаще регистрируется инсулинорезистентность (ИР) (индекс НОМА >2,7), тогда как статистически значимой взаимосвязи фиброза с выраженностью атерогенных сдвигов липидного профиля не отмечается ($p > 0,05$). **Выводы.** Степень выраженности нарушений липидного профиля и углеводного обмена не ассоциируется с ростом степени выраженности фиброза печени по данным эластометрии. **Ключевые слова:** метаболический синдром, инсулинорезистентность, фиброз печени, НАЖБП.

Insulin resistance, atherogenic disorders and liver fibrosis in patients with metabolic syndrome

Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A.*, Medvedeva I.V.

Tyumen State Medical Academy; Ul. Odesskaya 54, Tyumen, Russia 625023

Abstract. The increased interest in non-alcohol liver disease research is due to the increased incidence of obesity in developed countries. Thus liver disease is prevalent in 20–40 % of population. Nevertheless fibrosis is found not in every patient, which makes the importance to investigate the factors that are associated with fibrosis. **Aim.** The purpose of our research was to investigate lipid and glucose metabolism in patients with metabolic syndrome in dependence of liver fibrosis intensity. **Materials and methods.** We investigated 129 patients with obesity and metabolic syndrome aged 18–59 years old (average age 44 (38+47) years), who underwent elastometry and fibrosis intensity was estimated in dependence of accompanying metabolic disorders (lipid and glucose). **Results.** Glucose metabolic disorders are accompanied by non-alcohol fatty liver disease in 100%, and elastometric fibrosis features are present in 61% of these patients. If liver fibrosis is present, independently of its intensity, in patients without glucose metabolism disturbances insulin resistance is twofold more often (HOMA index >2.7), while there was no significant correlation of fibrosis with atherogenic profile changes. **Conclusion.** According to elastometry lipid and glucose disorders are not associated with liver fibrosis intensity. **Keywords:** metabolic syndrome, insulin resistance, liver fibrosis, NAFLD.

*Автор для переписки/Correspondence author – iritro@inbox.ru

DOI: 10.14341/OMET20141217-23

Введение

Значительные усилия последних лет в области развития профилактической направленности здравоохранения способствовали улучшению ситуации в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, а также совершенствованию подходов к пониманию роли и возможностям коррекции компонентов метаболического синдрома (МС) как их основного предиктора. Проведенные исследования по-

казывают, что органы пищеварения и, в особенности, печень имеют непосредственное отношение к развитию МС, выступая и как орган-мишень, и как основной детерминант нарушения липидного и углеводного метаболизма, опосредуя формирование инсулинорезистентности (ИР) [1, 2]. Таким образом, МС выступает в роли внеэнологической биохимической основы сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [3], однако изменения на уровне печени и кишечника,

играющие пусковую роль в его патогенезе, до последнего времени практически не учитывались на уровне практического звена здравоохранения.

Изменения, возникающие у больных с ожирением и МС, характеризуются как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), клиническая значимость выделения которой обусловлена взаимосвязью с генезом атеросклеротических поражений сосудов [4, 5, 6] и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Рост интереса к данной проблеме обусловлен увеличением частоты ожирения среди населения развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости НАЖБП, распространенность которой в общей популяции составляет 20–40%. В России, по данным эпидемиологического исследования DIREG_L_01903, НАЖБП регистрируется у 27%, в том числе жировой гепатоз – 80,3%, стеатогепатит – 16,8% и цирроз – в 2,9% случаев [7, 8, 9].

Вышеуказанные аспекты диктуют необходимость более детального изучения роли метаболических нарушений в прогрессировании стадий НАЖБП и фиброза печени у больных с МС.

Цель исследования

Изучить состояние липидного и углеводного обмена у больных с абдоминальным ожирением (АО) и МС в зависимости от выраженности метаболических нарушений и фиброза печени.

Материалы и методы исследования

В работе использованы данные, полученные в результате обследования 129 больных с АО и МС, обратившихся к эндокринологу в многопрофильную клинику ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава РФ и/или ГАУЗ ТО «Консультативно-диагностический

центр» в 2010–2012 гг.

На первом этапе проведены антропометрические и биохимические исследования, диагностика ранних нарушений углеводного обмена (РНУО) и сахарного диабета (СД) (глюкоза в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы), ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Сформированы 4 группы пациентов, критериями включения явились следующие параметры: 1-я группа – пациенты с ожирением (n=35): объем талии (ОТ) ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин; 2-я группа – пациенты с МС (n=33): АО в сочетании с 2 из нижеперечисленных параметров: артериальная гипертония АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин либо повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; 3-я группа – пациенты с МС в сочетании с РНУО (n=30): МС; нарушение гликемии натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 5,6$ – $6,1$ ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л); 4-я группа – пациенты с МС и впервые выявленным СД 2 типа (n=31): глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и/или через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту со значением индекса массы тела (ИМТ) 18,5–24,9 кг/м².

Критерии исключения из исследования: возраст ≥ 60 лет; перенесенные вирусные гепатиты, токсические (алкогольные – 8 и более баллов по вопроснику AUDIT, употребление более 40 г этанола в сутки), лекарственные (употребление лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксический потенциал),

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе Ме (25–75 процентиль)					
Параметры	Контрольная группа (n=32)	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=31)
ИМТ, кг/м ²	21,9 (21,5–24,1)	32,8* (29,7–35,7)	34,4* (33,2–37,6)	34,6* (32,4–38,4)	35,8* (32,6–38,9) 1,21* (1,17–1,28)
ОТ/ОБ, Ед	0,79 (0,74–0,8)	1,10* (1,05–1,16)	1,11* (1,07–1,18)	1,08* (1,02–1,16)	$p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$
САД, мм рт.ст.	122,5 (115–130)	132,5 (125–140)	145* (135–150) $p_{1-2} < 0,05$	140* (135–150) $p_{1-3} < 0,05$	142,5* (140–160) $p_{1-4} < 0,05$
ДАД, мм рт.ст.	75 (72,5–80)	85* (82,5–90)	87,5* (80–90)	95* (90–100) $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$	95* ** (92,5–102,5) $p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	67,5 (59,7–72,5)	69,1 (58,8–71,9)	83,4* (73,8–86,8) $p_{1-2} < 0,05$	80,7* (75,7–90,5) $p_{1-3} < 0,05$	87,5* (74,1–92,5) $p_{1-4} < 0,05$
Билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,7–10,3)	12,4 (7,8–14,4)	13,4* (8,9–15,6)	12,7 (9,3–14,6)	14,2* (9,7–16,4) 48,5* (42–58)
АСТ, ЕД/л	18 (12,5–26)	26* (17,4–30)	36* (27,5–47,5) $p_{1-2} < 0,05$	38* (34–50) $p_{1-3} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$
АЛТ, ЕД/л	17,5 (13–24)	25* (18–27)	42,5* (20–57) $p_{1-2} < 0,05$	42* (25–52,5) $p_{1-3} < 0,05$	49* (34–60) $p_{1-4} < 0,05$
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150 (123–167)	201* (186–240)*	236* (198–261)	315* (257–387) $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$	320 (286–400) ***,****
ГТПП, ЕД/л	23 (18–26)	38* (23–43)	42* (28–51)	67* (39–75) $p_{1-3} < 0,05$, $p_{2-3} < 0,05$	59* (40–70) $p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} – по сравнению с 1-й группой, p_{2-3} , p_{2-4} – по сравнению со 2-й группой, p_{3-4} – по сравнению с 3-й группой, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

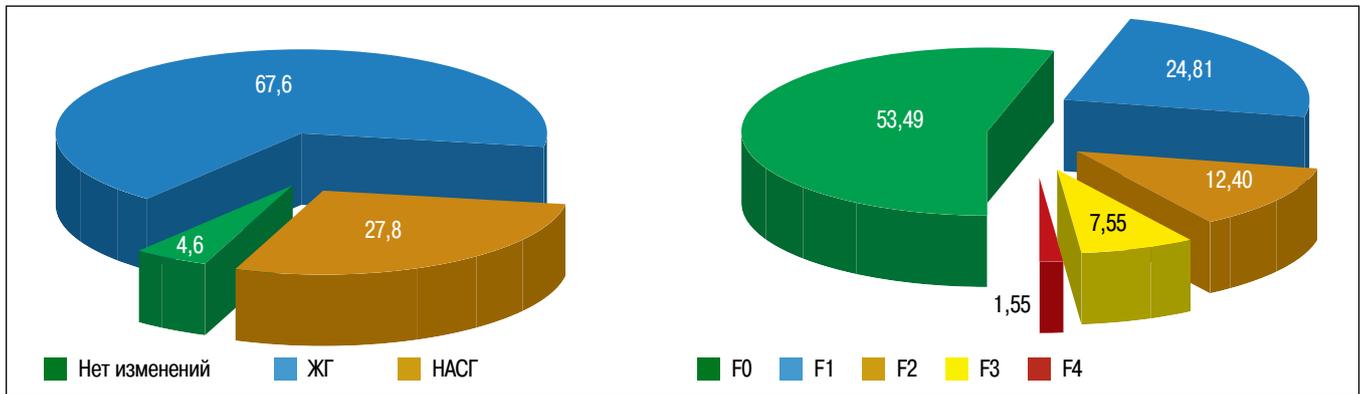


Рис. 1. Структура поражений печени и выраженность фиброза по системе METAVIR у больных с ожирением и метаболическим синдромом

врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудание, парентеральное питание более 2 недель; синдром мальабсорбции; описторхозная инвазия; отказ от участия в исследовании.

После формирования групп проведена оценка частоты и структуры поражений печени у больных с ожирением в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. НАЖБП диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования. Определение стадии заболевания (жировой гепатоз – ЖГ или неалкогольный стеатогепатит – НАСГ) проводили на основании биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), результаты данных исследований представлены в таблице 1.

Специальные методы исследования включали определение липидного профиля – с использованием набора реагентов серии «Витал-Европа», производитель VitalDiagnosticsSpb; триглицериды плазмы крови – ферментативным фотометрическим тестом с глицерол-3-фосфатоксидазой, количественное определение в плазме крови инсулина – иммуноферментным методом с использованием реактивов DRG.

Индекс НОМА-R (homeostasis model assessment – insulinresistance), отражающий печеночную ИР, рассчитывался по формуле Matthews D.R. и соавт. $НОМА = \text{инсулин плазмы натошак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натошак (ммоль/л)} / 22,5$.

Ультразвуковыми критериями стеатоза (Accuvix V20 Prestige) являлись: дистальное затухание эхосигнала; диффузная гиперэхогенность паренхимы печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечеткость сосудистого рисунка.

Оценка стадии фиброза проведена по системе METAVIR (эластометрия – FibroscanEchosens, Франция): F0 – отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 – портальный фиброз в сочетании с множественными септами, без ложных долек, F4 – цирроз печени.

Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинкской декларации, протокол одобрен этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Анализ материалов исследования проводился с помощью программы Statistica 6.0. Непрерывные пере-

менные представлены в виде медианы и значений 25–75 перцентиля. Для определения статистической значимости различий в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков – χ^2 .

Результаты

Сравнительная характеристика по антропометрическим параметрам и основным биохимическим константам представлена в таблице 1. Установлено, что значения ИМТ в группах пациентов с МС имели сопоставимые значения независимо от нарушений углеводного обмена, тогда как максимальное соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) отмечено у больных с МС в сочетании с СД 2 типа (СД2), данный параметр статистически значимо выше как у больных с АО ($p < 0,05$), МС без РНУО ($p < 0,05$), так и у групп с ранними нарушениями углеводного обмена ($p < 0,05$).

Исследование уровня трансаминаз, отражающих наличие и степень выраженности цитолитического синдрома, показало, что концентрация таких маркеров, как АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у пациентов с АО была статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно практически здоровых лиц, однако медианы данных параметров находились на уровне допустимых значений. На фоне этого у больных с МС содержание АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП превышало уровень аналогичных параметров как практически здоровых лиц ($p < 0,05$), так и больных с АО ($p < 0,05$). В целом, значения трансаминаз не превышали уровень рекомендованных значений более чем в 2 раза у 55% всей группы. Суммарная частота регистрации повышения содержания трансаминаз более чем в 2 раза в 1-й группе составила 18%, во 2-й группе – 36,7%, в 3-й группе – 38,7% и у больных 4-й группы – около 50%.

Ультразвуковые признаки НАЖБП отмечались у 95,4% пациентов (рис. 1), межгрупповой анализ позволил установить, что в группах с РНУО и СД2 данные изменения выявляются у 100% обследованных, тогда как у пациентов с АО – только в 88,7% и у больных без нарушений углеводного обмена – в 93,9%.

В структуре НАЖБП преобладал жировой гепатоз, доля пациентов с лабораторными проявлениями НАСГ (повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза выше рекомендованных значений) составила около 25%. Минимальное количество данных больных отмечено в 1-й группе – 11,4%, во 2-й группе – 24,2%,

Таблица 2

Липидный профиль с ожирением, метаболическим синдромом, РНУО и СД2, Ме (25–75 процентиль)					
Показатель	Контрольная группа	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=31)
ОХС, ммоль/л	4,3 (4,04–4,7)	5,1* (4,57–5,26)	5,82* (5,5–6,24) p ₁₋₂ <0,05	5,7* (5,3–6,06) p ₁₋₃ <0,05	5,92* (5,61–6,3) p ₁₋₄ <0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,15–1,42)	1,21 (1,1–1,31)	1,12* (0,96–1,15) p ₁₋₂ <0,05	1,14* (1,1–1,21)	1,06* (0,94–1,11) p ₁₋₄ <0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,43–3,1)	3,3* (2,9–3,7)	3,6* (2,9–3,99)	3,61* (3,01–3,97)	3,9* (3,6–4,4) p ₁₋₄ <0,05
КА	2,26 (1,9–2,75)	3,21* (3,0–3,47)	4,20* (3,9–4,56) p ₁₋₂ <0,05	4,0* (3,74–4,41) p ₁₋₃ <0,05	4,58* (4,32–5,01) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
ТГ, ммоль/л	0,99 (0,69–1,15)	1,1 (0,72–1,23)	1,74* (1,43–1,8) p ₁₋₂ <0,05	1,84* (1,52–1,9) p ₁₋₃ <0,05	2,01* (1,73–2,46) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05
Билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,7–10,3)	12,4 (7,8–14,4)	13,4* (8,9–15,6)	12,7 (9,3–14,6)	14,2* (9,7–16,4) 48,5* (42–58) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
АСТ, ЕД/л	18 (12,5–26)	26* (17,4–30)	36* (27,5–47,5) p ₁₋₂ <0,05	38* (34–50) p ₁₋₃ <0,05	49* (34–60) p ₁₋₄ <0,05
АЛТ, ЕД/л	17,5 (13–24)	25* (18–27)	42,5* (20–57) p ₁₋₂ <0,05	42* (25–52,5) p ₁₋₃ <0,05	49* (34–60) p ₁₋₄ <0,05
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150 (123–167)	201* (186–240)*	236* (198–261)	315* (257–387) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	320 (286–400) ***,****
ГТПП, ЕД/л	23 (18–26)	38* (23–43)	42* (28–51)	67* (39–75) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	59* (40–70) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – по сравнению с 1-й группой, p₂₋₃, p₂₋₄ – по сравнению со 2-й группой, p₃₋₄ – по сравнению с 3-й группой, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

Таблица 3

Параметры углеводного обмена у больных с ожирением, метаболическим синдромом, РНУО и СД2, Ме (25–75 процентиль)					
Показатель	Контрольная группа	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=33)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=31)
Глюкоза, ммоль/л	4,44 (4,2–4,85)	4,7 (4,22–5,1)	5,23* (4,63–5,4)	5,63* (5,6–6,27) p ₁₋₃ <0,05	6,5* (5,9–7) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
HbA _{1c} , %	4,67 (4,37–4,9)	5,1 (4,74–5,51)	5,22 (4,8–5,78)	6,1* (5,7–6,36) p ₁₋₃ <0,05	7,6* (6,81–7,9) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
Инсулин, нг/мл	6,9 (5,9–8,4)	10,7* (6,8–15,5)	16,6* (12,5–24,1) p ₁₋₂ <0,05	22,9* (17,7–25,6) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	20,5* (18,4–29,5) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05
Индекс НОМА IR	1,41 (1,2–1,78)	2,23* (1,6–2,67)	3,85* (2,58–4,3) p ₁₋₂ <0,05	5,73* (3,5–6,8) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	5,92* (4,7–6,9) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05
ТГ, ммоль/л	0,99 (0,69–1,15)	1,1 (0,72–1,23)	1,74* (1,43–1,8) p ₁₋₂ <0,05	1,84* (1,52–1,9) p ₁₋₃ <0,05	2,01* (1,73–2,46) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05
Билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,7–10,3)	12,4 (7,8–14,4)	13,4* (8,9–15,6)	12,7 (9,3–14,6)	14,2* (9,7–16,4) 48,5* (42–58) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
АСТ, ЕД/л	18 (12,5–26)	26* (17,4–30)	36* (27,5–47,5) p ₁₋₂ <0,05	38* (34–50) p ₁₋₃ <0,05	49* (34–60) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
АЛТ, ЕД/л	17,5 (13–24)	25* (18–27)	42,5* (20–57) p ₁₋₂ <0,05	42* (25–52,5) p ₁₋₃ <0,05	49* (34–60) p ₁₋₄ <0,05
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150 (123–167)	201* (186–240)*	236* (198–261)	315* (257–387) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	320 (286–400) ***,****
ГТПП, ЕД/л	23 (18–26)	38* (23–43)	42* (28–51)	67* (39–75) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	59* (40–70) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с контрольной группой; p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₄ – по сравнению с 1-й группой, p₂₋₃, p₂₋₄ – по сравнению со 2-й группой, p₃₋₄ – по сравнению с 3-й группой, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

при ассоциации МС с РНУО – 33,3% и почти половина – 45,2% в группе с впервые выявленным СД2.

Несмотря на наличие ультразвуковых признаков НАЖБП, при проведении эластометрии у 53,5% не регистрировалось изменений, свидетельствующих о наличии фиброза, доля таких пациентов в группе с ожирением составила 71,4%, в группе больных

с МС – 60,6%, при наличии РНУО – 46,7% и в группе больных с МС и впервые выявленным СД2 менее одной трети – 32,6%.

Анализ параметров липидного профиля (табл. 2) показал, что у пациентов с АО и МС отмечен статистически значимо более высокий уровень ОХС (p<0,05) относительно группы практически здоровых лиц.

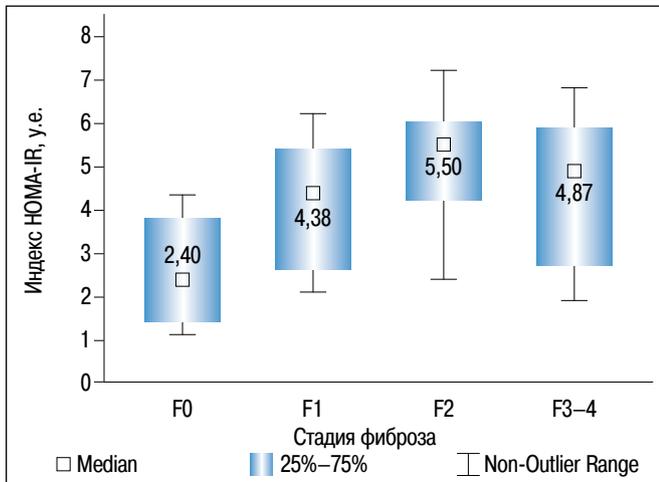


Рис. 2. Индекс инсулинорезистентности (НОМА) в зависимости от степени выраженности фиброза печени («METAVIR») по результатам эластометрии

При этом у пациентов с МС как без НУО, так и с РНУО и СД2 аналогичные параметры были значимо выше как у больных контрольной группы, так и у пациентов с АО ($p_{1-4} < 0,05$, $p_{2-4} < 0,05$, $p_{3-4} < 0,05$). Значения данного параметра у пациентов 2-й группы составили 5,82 (5,5–6,24) ммоль/л, у больных 3-й группы – 5,7 (5,3–6,06), у больных с впервые выявленным СД2 – 5,92 (5,61–6,3) ммоль/л.

Концентрация инсулина у пациентов с ожирением практически в 1,5 раза ($p < 0,05$) выше, чем в группе здоровых лиц, где аналогичный параметр составил 6,9 (5,9–8,4) нг/мл. При наличии МС концентрация инсулина в 2,4 раза превышала аналогичные параметры пациентов с нормальной массой тела ($p < 0,05$) и в 1,5 раза у пациентов с АО ($p < 0,05$). Таким образом, ИР (индекс НОМА 2,7 и более) у обследованных больных регистрировалась в 56,6% случаев, при этом у пациентов с АО – в 25,7%, у пациентов с МС без НУО – в 39,4%, в группе с МС в сочетании с РНУО – в 80% и у больных с СД2 – в 87,1% случаев (табл. 3).

Сравнительный анализ параметров углеводного обмена показал, что статистически значимых различий по таким параметрам, как концентрация глюкозы и содержание HbA_{1c} , в зависимости от степени выраженности фиброза печени не отмечается. На фоне этого концентрация инсулина у больных без фиброза (F0) составила 12,32 (7,1–16,4) нг/мл, тогда как у пациентов с F1–F4 содержание данного гормона было статистически значимо выше ($p < 0,05$), практически не различаясь в зависимости от выраженности фиброза, составляя 18,4 (14,5–22,2) нг/мл в группе с F1, у больных с F2 – 22, (16,7–24,1) нг/мл и у больных с F3–F4 – 19,6 (17,5–22,9) нг/мл.

Медиана значения индекса ИР у пациентов без нали-

чия фиброза составила 2,4 (1,4–3,8) у.е. (рис. 2), а у пациентов с наличием признаков фиброза, независимо от его выраженности, практически в два раза выше ($p < 0,05$). Медиана (интерквартильный размах) индекса ИР у пациентов с F1 составила 4,38 (2,6–5,4) у.е., в группе с F2 – 5,5 (4,2–6,04) у.е. и в группе с F3–F4 – 4,87 (2,7–5,9) у.е.

Обсуждение результатов

Проведенные нами ранее исследования показали, что прогрессирование метаболических нарушений у больных с ожирением сопровождается ростом концентрации маркеров системного воспаления и ингибитора активатора плазминогена, достигая 20-кратного увеличения относительно практически здоровых лиц, при ассоциации ожирения с дислипидемией, ранними нарушениями углеводного обмена и СД2. На фоне этого, наличие и степень выраженности фиброза печени, регистрируемого по данным эластометрии, взаимосвязаны с содержанием маркеров воспаления, что характеризуется статистически значимым ростом концентрации таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-6 и ингибитор активатора плазминогена-1 [10].

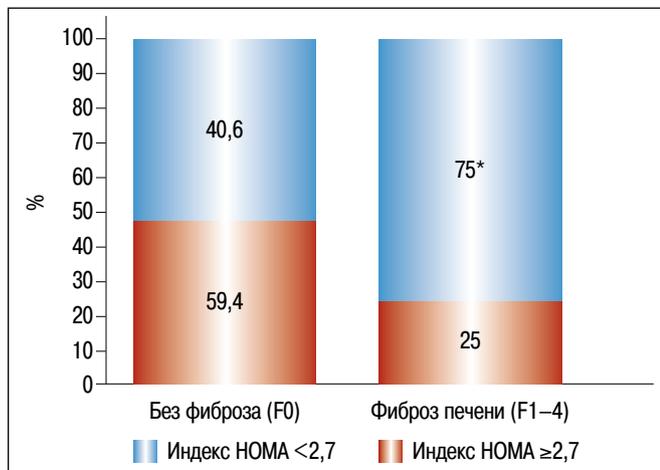
Представленные в литературе данные отражают взаимосвязь развития НАЖБП с ожирением, СД2, атерогенной дислипидемией. В условиях ИР печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения. При жировом гепатозе в печени нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина, на фоне этого длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обменов, раннему появлению атеросклероза и значимо повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [4, 7, 8]. Однако роль выраженности фиброза печени в данном процессе нельзя считать однозначно установленной.

Анализ параметров липидного профиля пациентов, принимающих участие в исследовании, показал, что максимально выраженные нарушения липидного профиля, характеризующиеся его высокой атерогенностью, выявляются у пациентов с нарушениями углеводного обмена (включая впервые выявленный СД2). Учитывая отсутствие различий в возрасте и степени выраженности ожирения в группах пациентов с МС, превалирование атерогенных сдвигов у больных с РНУО и СД2, скорее всего, связано с большей выраженностью ИР, так как именно ИР является ключевым фактором, ассоциирующимся с выраженностью мета-

Таблица 3

Липидный профиль больных с ожирением и метаболическим синдромом в зависимости от степени выраженности фиброза печени (METAVIR) по результатам эластометрии, Ме (25–75 процентиль)				
Показатель	F0 (n=69)	F1 (n=32)	F2 (n=16)	F3-4 (n=12)
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1–6,04)	5,7 (5,4–6,1)	6,0 (5,2–6,2)	5,6 (5,4–5,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,19 (1,14–1,24)	1,15 (1,1–1,22)	1,09 (1,02–1,2)	1,1 (1,04–1,13)
ЛПНП, ммоль/л	3,58 (2,87–4,2)	3,67 (3,12–4,26)	3,8 (3,4–4,4)	3,6 (3,01–4,0)
ТГ, ммоль/л	1,62 (1,47–1,95)	1,72 (1,52–1,9)	2,1* (1,6–2,2)	1,7 (1,64–1,95)

Примечание: * – $p < 0,05$ с группой F0, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.



Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой без эластометрических признаков фиброза, критерий χ^2 .

Рис. 3. Доля больных МС с инсулинорезистентностью в зависимости от наличия эластометрических признаков фиброза

болических сдвигов.

Подтверждением данного предположения служат результаты сравнительного анализа параметров липидного профиля в зависимости от клинической стадии НАЖБП в каждой отдельно взятой группе, которые продемонстрировали отсутствие ассоциации между данными параметрами. Так, содержание общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, Апо А₁ и Апо В у больных с НАЖБП в стадии жирового гепатоза значимо не различалось относительно пациентов, имеющих признаки НАСГ.

Полученные данные по исследованию липидного профиля в зависимости от степени выраженности фиброза печени по данным эластометрии свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между данными параметрами (табл. 4). Однако при наличии выраженных изменений, соответствующих стадии F3–F4 по классификации METAVIR, наблюдается отчетливая тенденция к некоторому уменьшению концентрации холестерина и триглицеридов, тогда как максимально выраженные изменения отмечены у больных с портальным фиброзом в сочетании с единичными септами (F2).

Выявленные в нашем исследовании особенности концентрации глюкозы и инсулина привели к тому, что у пациентов без наличия фиброза, по данным эластометрии, только у 40,6% регистрируется наличие ИР, тогда как у оставшихся 59,4% значения индекса ИР были менее 2,7 у.е. У больных с фиброзом печени только 25% больных относились в группу с индексом ИР менее 2,7 у.е., тогда как у 75% регистрировалась ИР (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют, что прогрессирование степени выраженности метаболических нарушений сопровождается ростом атерогенных сдвигов в липидном профиле периферической крови и усилением ИР, рост которой у больных СД2 преимущественно обусловлен увеличением концен-

трации глюкозы, при стабилизации концентрации инсулина.

На фоне этого наличие фиброза печени, вне зависимости от степени его выраженности по результатам эластометрии, ассоциируется с усилением ИР, что характеризуется более чем двукратным превалированием пациентов с ИР (индекс НОМА > 2,7) в группе со стадиями фиброза F1–4. В результате проведения корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлено, что наличие НАСГ не ассоциируется с изменением концентрации инсулина ($r=0,14$; $p=0,132$). При этом факт наличия фиброза (F1–4) ассоциируется с увеличением концентрации инсулина ($r=0,4$; $p=0,024$).

Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного обследования печени у больных с МС с проведением клиничко-лабораторных, ультразвуковых методов оценки функции печени и использованием эластометрии при выявлении признаков неалкогольного стеатогепатита и свидетельствуют, что максимально выраженные атерогенные нарушения липидного профиля, высокая ИР и гиперинсулинемия выявляются у больных с МС и СД2. Степень выраженности данных нарушений не показывает статистически значимых взаимосвязей со стадией фиброза печени, что требует дальнейшего изучения для определения факторов, детерминирующих скорость фиброзных изменений печени у больных с ожирением и МС.

Выводы

1. У больных с МС в сочетании с нарушениями углеводного обмена наряду с традиционными методами исследования целесообразно проведение эластометрии.
2. Признаки НАЖБП в стадии стеатоза у больных с АО выявляются в 89% случаев, причем у больных с наличием РНУО и СД2 – в 100% случаев, с выявлением формирования фиброза печени – в 46% по данным эластометрии.
3. Степень выраженности нарушений липидного профиля и углеводного обмена не ассоциируется с ростом степени выраженности фиброза печени по данным эластометрии.

Дополнительная информация

Конфликта интересов в ходе выполнения научно-исследовательской работы и подготовки рукописи к публикации у авторов не имелось.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Консультативно-диагностический центр».

Авторы выражают благодарность главному врачу ГАУЗ ТО «Консультативно-диагностический центр» Чеснокову Евгению Викторовичу за большую помощь в организации ресурсного обеспечения исследовательской работы.

1. Буторова ЛИ. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения. М. 2012:52. [Butorova LI. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni kak pojavlenie metabolicheskogo sindroma: jepidemiologija, patogenez, osobennosti klinicheskogo pojavlenija, principy diagnostiki, sovremennye vozmozhnosti lechenija. M. 2012:52.]
2. Лазебник БЛ, Звенигородская ЛА, Егорова ЕГ. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога РМЖ. 2005;13(26):1706–1712. [Lazebnik BL, Zvenigorodskaja LA, Egorova EG. Metabolicheskij sindrom s pozicii gastrojenterologa. RMJ. 2005;13(26):1706–1712.]
3. Ткаченко ЕИ, Успенский ЮП. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;2:93–97. [Tkachenko EI, Uspenskij JuP. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni i metabolicheskij sindrom: edinstvo patogeneticheskix mehanizmov i podhodov k lecheniju. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2008;2:93–97.]
4. Кособян ЕП, Смирнова ОМ. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет. 2010;1:55–64. [Kosobjan EP, Smirnova OM. Current concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Diabetes mellitus. 2010;1:55–64.]
5. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44:865–73.
6. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia. 2008;51:1947–1953.
7. Ройтберг ГЕ, Шархун ОО, Платонова ОЕ, Ушакова Т.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;7:20–24. [Rojtberg GE, Sharhun OO, Platonova OE, Ushakova T.I. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni kak faktor riska ateroskleroza. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010;7:20–24.]
8. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2006;2(6):335–348.
9. Полунина ТЕ, Маев ИВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. Гастроэнтерология. 2012;1:35–40. [Polunina TE, Maev IV. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: jepidemiologija, patogenez, diagnostika, lechenie. Gastrojenterologija. 2012;1:35–40.]
10. Чеснокова ЛВ, Петров ИМ, Трошина ИА, Медведева ИВ. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клиническая медицина. 2013;12(91):34–38. [Chesnokova LV, Petrov IM, Troshina IA, Medvedeva IV. Proinflammatory cytokines levels depending on the stage of hepatic fibrosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Klinicheskajamedicina. 2013;12(91):34–38.]

Чеснокова Л.В.	государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней E-mail: l.v.chesnokova@me.com
Петров И.М.	государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии E-mail: petrovtkb@mail.ru
Трошина И.А.	государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии E-mail: iritro@inbox.ru
Медведева И.В.	государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, зав. кафедрой госпитальной терапии E-mail: petrov@tyumsma.ru