

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

Ройтберг Г. Е.¹, Шархун О. О.¹, Платонова О. Е.², Ушакова Т. И.²

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

² ОАО «Медицина», Москва

Шархун Ольга Олеговна

Тел.: 8 (916) 216 8223; 251 56 84

РЕЗЮМЕ

В настоящее время наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями липидного и углеводного обмена в рамках синдрома инсулинорезистентности рассматривается патология печени. Целью нашего исследования явилась определение прогностической значимости неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) для оценки риска развития ранних проявлений атеросклеротического поражения каротидных артерий. Установлена взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома инсулинорезистентности. Полученный ранжированный ряд прогностических факторов, влияющих на степень изменения стенки каротидных артерий, делает возможным построение оценки индивидуального риска развития атеросклероза у клинически здоровых пациентов. Клиническое значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки факторов риска прогрессирования патологии не только самой печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; инсулинорезистентность; атеросклероз.

SUMMARY

Currently, along with cardiovascular disease, changes in lipid and carbohydrate metabolism in the syndrome of insulin resistance seen pathology of the liver. The aim of our study was to determine the prognostic significance of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) to assess the risk of early manifestations of atherosclerotic disease of carotid arteries. The correlation between the presence of NAFLD and signs of early atherosclerosis in the insulin resistance syndrome. The resulting ranked a number of prognostic factors influencing the degree of change in the walls of the carotid arteries, making it possible to construct estimates of individual risk of atherosclerosis development in clinically healthy patients. The clinical significance of the results is the need for more thorough examination of patients with NAFLD to assess risk factors for progression of pathology not only the liver, and cardiovascular disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, atherosclerosis.

В настоящее время наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями, изменениями липидного и углеводного обмена в рамках синдрома инсулинорезистентности (ИР) рассматривается патология печени. Весь спектр метаболических поражений печени в условиях ИР объединяется понятием «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и включает жировую дистрофию (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный стеатогепатит) и фиброз с возможностью прогрессии в цирроз печени [1 – 4].

Патогенетические механизмы развития НАЖБП остаются предметом дискуссий. Представленные

в литературе данные отражают взаимосвязь развития НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией в условиях ИР [5; 6]. Обсуждаются также генетически обусловленные дефекты углеводного и липидного обмена, приводящие к изменениям чувствительности к инсулину в печени [7; 8]. Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями ИР позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме [1; 8]. Однако, вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР. Было показано,

что в печени при жировом гепатозе нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и триглицеридов (ТГ), что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обменов, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [9; 10].

Клиническая значимость метаболических нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома ИР, велика. Их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [11]. В этой связи актуальным является изучение НАЖБП как самостоятельного, независимого дополнительного фактора риска развития атеросклероза.

Целью нашего исследования явилась определение прогностической значимости НАЖБП для оценки риска развития ранних проявлений атеросклеротического поражения каротидных артерий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 100 пациентов в возрасте от 30 до 55 лет, проходивших плановую диспансеризацию в клинике ОАО «Медицина» и не предъявлявших жалоб на момент обследования. Критериями исключения из исследования являлись ожирение (индекс массы тела не более 30 кг/м²), гипертоническая болезнь, ИБС, сахарный диабет 2-го типа, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта, требующие лекарственной терапии.

При сборе алкогольного анамнеза оценка доз употребления алкоголя проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (2000 год). Употребления алкоголя свыше 5 лет назад в количестве, превышающем нормы ВОЗ, не было отмечено. По данным анамнеза исключались также перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические и лекарственные поражения печени.

Проводили физикальный осмотр пациентов с измерением антропометрических показателей и уровня артериального давления. Определяли показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина — ИРИ). Рассчитывали индекс НОМА-IR = (инсулин/глюкоза)/22,5 более 2,5. Липидный профиль оценивали по показателям общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ТГ, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Пороговые уровни компонентов синдрома ИР устанавливали в соответствии с критериями, предложенными European Group on Insulin Resistance (EGIR, 2002).

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике на аппарате *Voluson 730 Expert* 2006 г., оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Исследование ОСА проводили по 3 точкам на 1 см

ниже уровня бифуркации справа и слева. Вычисляли среднюю ТКИМ ОСА по 6 точкам. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное утолщение ТКИМ ОСА более 1,0 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная).

Всем пациентам было проведено УЗИ печени с определением косого вертикального размера печени (КВР), плотности паренхимы, состояния печеночных желчных протоков и сосудистого рисунка. Для получения изображения паренхимы печени и проведения измерений ее долей и оценки структуры использовали систему *Voluson 730 Expert* 2006 г., оснащенную конвексным датчиком с фазированной решеткой с частотой 3,5 МГц, используемым для сканирования внутренних органов в В-режиме. УЗИ печени проводили согласно отечественным методическим рекомендациям (В. В. Митьков, 2007). По эхогенности ткань неизменной паренхимы печени сравнивалась с эхоплотностью и гомогенностью коркового вещества почки, являющегося эталоном при отсутствии патологии органа. Оценивались архитектоника и сосудистый рисунок печени. Диагноз жировой инфильтрации выставляли на основании оценки КВР, эхогенности, сосудистого рисунка и звукопроводимости паренхимы печени.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ SPSS версии 11.0. Количественные показатели описывали в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий между группами оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Для оценки прогностической значимости изучаемых признаков проведен многомерный регрессионный пошаговый анализ. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие жировой инфильтрации паренхимы печени было выявлено у 44 пациентов, включенных в основную изучаемую группу. Отмечалось повышение эхогенности измененной паренхимы печени, сопровождающееся акустическим эффектом ослабления ультразвука в глубоких слоях паренхимы. Структура паренхимы печени оставалась однородной. При этом не нарушалась форма органа, контуры оставались ровными, край острый. Наиболее информативным и общепринятым является КВР правой доли печени. В группе с НАЖБП КВР правой доли печени у 12 пациентов (27,3%) превышал пороговые значения и был больше 140 мм. Контрольную группу составили 56 человек без УЗ-признаков НАЖБП.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ и алкогольному анамнезу. Среди пациентов



основной и контрольной групп алкоголь в низких дозах употребляли 54,6 и 58,9% соответственно. Средний возраст пациентов в основной группе и контрольной группах составил $41,1 \pm 2,1$ и $37,2 \pm 1,9$ года соответственно ($p = 0,172$).

В группе пациентов с НАЖБП уровень глюкозы крови натощак составил $5,35 \pm 0,07$ против $5,05 \pm 0,07$ ммоль/л ($p = 0,006$) в контрольной группе. Наблюдали различия по уровню ИРИ натощак — $10,1 \pm 0,71$ мкМЕ/л в основной против $5,85 \pm 0,39$ мкМЕ/л ($p < 0,001$) в группе контроля. Индекс НОМА-IR, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с НАЖБП имел достоверно более высокие значения — $2,42 \pm 0,19$ по сравнению с $1,34 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) в контрольной группе. В целом изменение углеводного обмена (наличие гипергликемии натощак, регуляции обмена глюкозы по критериям ВОЗ, ИР и /или гиперинсулинемии) в группе пациентов с НАЖБП составило 45,5% в сравнении с группой контроля — 26,8% ($p = 0,010$).

В группе пациентов с НАЖБП достоверно чаще отмечали изменения показателей липидного профиля. Так, уровень ОХ в основной группе в среднем превышал нормативные значения (ВНОК, 2001) и был достоверно выше, чем в контрольной группе, составляя $5,96 \pm 0,21$ против $5,11 \pm 0,15$ ммоль/л ($p = 0,001$). Достоверно выше также оказались показатели ТГ у пациентов с НАЖБП: $1,72 \pm 0,20$ против $0,81 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и ХС ЛПНП, который составил в изучаемой группе $3,89 \pm 0,20$ против $3,24 \pm 0,12$ ммоль/л у пациентов контрольной группы ($p = 0,004$). Значения ХС ЛПВП оставались в пределах нормы у всех пациентов в обеих группах. Таким образом, в группе пациентов с НАЖБП в 40,9% случаев отмечали изменения показателей липидного профиля, превышающие пороговые уровни атерогенных фракций холестерина, а в контрольной группе изменения выявлялись лишь в 1,8% ($p < 0,001$).

При анализе функционального состояния печени выявлена достоверная повышенная активность трансаминаз и холестаза у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой: значения АЛТ составили $43,2 \pm 3,22$ против $24,4 \pm 1,82$ Ед/л ($p = 0,001$), уровень ГГТП — соответственно $51,9 \pm 11,6$ против $26,6 \pm 2,72$ Ед/л ($p = 0,018$), АСТ — $29,9 \pm 2,12$ в группе с НАЖБП и $23,3 \pm 1,62$ соответственно в контрольной группе. Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) у пациентов с наличием НАЖБП оказалось в среднем ниже нормы и составило $0,83 \pm 0,09$, против $1,06 \pm 0,07$ в контрольной группе ($p = 0,031$).

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКМ ОСА, достоверно отличались: локальное утолщение ТКМ ОСА более 1,0 мм наблюдали в 25% случаев среди пациентов с НАЖБП против 1,8% в контрольной группе ($p < 0,001$). Степень увеличения КВР имела прямую корреляционную зависимость с максимальной величиной ТКМ ОСА ($R = 0,328$, $p = 0,001$), (см. рис. 1).

Для оценки значимости каждого взятого в отдельности клинического или лабораторного

фактора риска, связанного с инсулинорезистентностью, в возникновении ранних признаков развития атеросклероза в соответствии с изменениями ТКМ ОСА, был проведен пошаговый множественный регрессионный анализ на всей выборке пациентов.

В математическую модель регрессионного анализа были включены переменные, для которых наличие связи НАЖБП с развитием атеросклеротического поражения каротидных артерий является более или менее обоснованным предположением (табл. 1). К ним отнесены общеизвестные факторы риска, входящие в симптомокомплекс инсулинорезистентности. В качестве зависимой переменной, отражающей ранние признаки атеросклеротического процесса, было принято максимальное значение ТКМ ОСА.

В математическую модель была включена информация о 100 пациентах с полным набором данных по изучаемым показателям. Метод позволил выявить среди анализируемых показателей те, которые были достоверно и независимо связаны с ранними проявлениями атеросклеротического процесса.

Значение вероятности для полученной модели в целом, рассчитанное по критерию Фишера ($F = 19,3$), составило менее 0,001. Это означает, что построенная регрессионная модель достаточно адекватно описывает взаимосвязь признаков. Квадрат коэффициента множественной детерминации составил: $R^2 = 0,447$ (табл. 2).

Степень проявлений атеросклеротического поражения каротидных артерий в изучаемой группе наиболее выражена при сочетании компонентов синдрома ИР (табл. 3). Основным результатом проведенного анализа можно считать получение ранжированного ряда прогностических факторов, влияющих на степень изменения стенки каротидных артерий у пациентов изучаемой группы в убывающей по значимости последовательности: ХС ЛПНП, наличие НАЖБП, индекс НОМА-IR, ОТ. Несмотря на то что уровень ТГ достоверно коррелировал с изменением ТКМ ОСА ($R = 0,42$, $p < 0,001$), этот показатель не вошел в результирующую регрессионную модель.

Результаты проведенного исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома инсулинорезистентности. Повышение атерогенных фракций липидного профиля влияет на развитие жировой инфильтрации печени, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию нарушений углеводного и липидного обменов в организме. НАЖБП становится одним из ранних предвестников развития атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные могут свидетельствовать о возможной роли печени, находящейся в состоянии жирового гепатоза, в возникновении инсулинорезистентности, а также развитии нарушений углеводного и липидного обмена. Вероятно, механизм

Таблица 1

ОПИСАТЕЛЬНАЯ СТАТИСТИКА ВСЕХ ВКЛЮЧЕННЫХ В ПОШАГОВУЮ РЕГРЕССИОННУЮ МОДЕЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ (N = 100)			
Показатели, включенные в модель	Среднее значение	Стандартное отклонение	Коэффициент корреляции R с max ТКИМ ОСА
Max ТКИМ ОСА, мм	0,79	0,17	
Возраст, лет	40,0	7,01	0,47 ($p < 0,000$)
ИМТ, кг/м ²	24,73	3,31	0,41 ($p < 0,000$)
ОТ, см	85,86	11,95	0,50 ($p < 0,000$)
КВР печени, мм	125,06	16,67	0,33 ($p < 0,000$)
НАЖБП*	0,44	0,50	0,49 ($p < 0,000$)
Триглицериды, ммоль/л	1,20	1,0	0,42 ($p < 0,000$)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41	0,33	0,24 ($p = 0,008$)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,52	0,11	0,33 ($p = 0,001$)
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,18	0,56	0,29 ($p = 0,002$)
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	7,70	4,35	0,46 ($p < 0,000$)
Индекс НОМА-IR	1,82	1,14	0,48 ($p < 0,000$)

Примечание: * Показатель имел значение 1 в случае наличия признака, а в случае его отсутствия — 0.

Таблица 2

НЕЗАВИСИМЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАННИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ (ПО ДАННЫМ МНОЖЕСТВЕННОГО ПОШАГОВОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА)			
Зависимая переменная	Независимые переменные	F	R ²
Max ТКИМ ОСА, мм	ХС ЛПНП ($p < 0,001$), НАЖБП ($p = 0,028$), НОМА-IR ($p = 0,038$), ОТ ($p = 0,051$)	19,343	0,447

Таблица 3

ИТОГОВАЯ ТАБЛИЦА ПОШАГОВОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ РЕГРЕССИИ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КАРОТИДНЫХ АРТЕРИЙ (N=100)					
Показатель	Нестандартизованный коэффициент	Ст. ошибка	Стандартизованный коэффициент	t	p
	Beta		Beta		
(Константа)	0,189	0,122		1,546	0,125
ХС ЛПНП	0,073	0,002	0,331	2,433	0,000
НАЖБП	0,072	0,032	0,215	2,232	0,028
НОМА-IR	0,023	0,014	0,197	2,106	0,038
ОТ	0,733	0,001	0,196	3,682	0,051

Примечание: зависимая переменная – ТКИМ ОСА максимальная.

отмеченного эффекта атерогенности НАЖБП объясняется нарушениями, происходящими в самом гепатоците, в виде усиления процессов перекисного окисления липидов, приводящих через ряд последовательных стадий к увеличению синтеза высокоатерогенных ТГ и ХС ЛПНП. Получение ранжированного ряда прогностических факторов, влияющих на степень изменения стенки каротидных артерий,

делает возможным построение оценки индивидуального риска развития атеросклероза у клинически здоровых пациентов.

Клиническое значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки факторов риска прогрессирования патологии не только самой печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

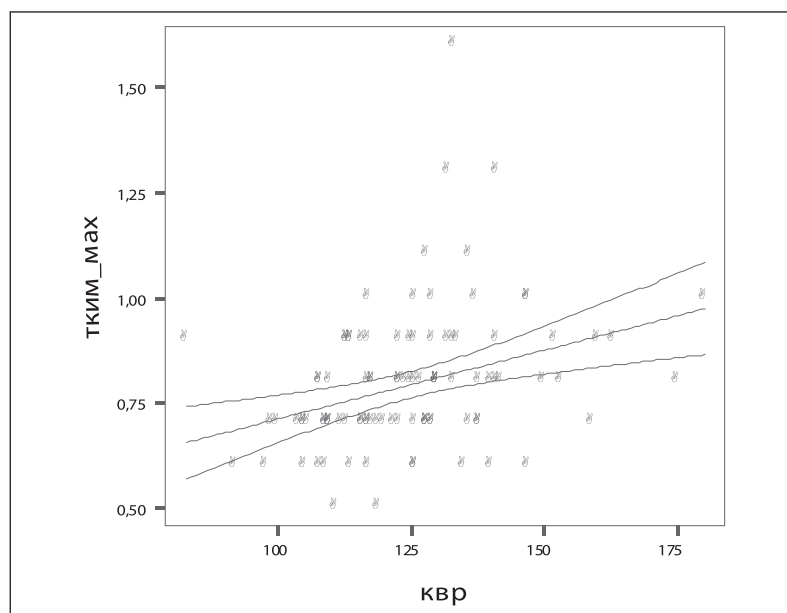


Рис. 1. Корреляционная зависимость КВР печени и максимальной по 6 измерениям ТКИМ ОСА ($N = 100$)

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Б.Л., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1706–1712.
2. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспек. гастроэнт., гепатол. — 2004. — № 3. — С. 12–16.
3. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, № 5. — С. 1705–1725.
4. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 224 с.
5. Zachary T., Bloomgarden M.D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. — 2005. — № 28. — P. 1518–1523.
6. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 2, № 6. — P. 335–348.
7. Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 28, № 7. — P. 396–406.
8. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспек. гастроэнт., гепатол. — 2004. — № 3. — С. 20–26.
9. Lonardo A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2005. — Vol. 22, № 2. — P. 64–70.
10. Bacon B.R., Farahvash M.J. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 107. — P. 1103–1109.
11. Leon A.A., Paul A., Keith D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. — 2005. — Vol. 29. — P. 172–178.