

# Связь неалкогольной жировой болезни печени с факторами риска развития атеросклероза

Г.Е.Ройтберг<sup>1</sup>, О.О.Шархун<sup>1</sup>, О.Е.Платонова<sup>2</sup>, Т.И.Ушакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет, кафедра терапии и семейной медицины ФУВ, Москва (зав. кафедрой – чл.-кор. РАМН, проф. Г.Е.Ройтберг);

<sup>2</sup>ОАО «Медицина», Москва

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между компонентами синдрома инсулинорезистентности (ИР), наличием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и признаками раннего атеросклероза в группе клинически здоровых пациентов 30–55 лет без ожирения. Частота ИР в группе пациентов с НАЖБП составила 45,5%, а в группе контроля – 26,8% ( $p = 0,042$ ). Уровень триглицеридов у пациентов с НАЖБП превышал рекомендованный в 36,4% случаев, у здоровых пациентов – в 1,8% ( $p < 0,001$ ). Было показано, что пациенты с НАЖБП имеют достоверно более высокие показатели толщины комплекса интима-медиа как признаки раннего развития атеросклероза в рамках синдрома ИР.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, атеросклероз

## The association between non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis risk factors

G.E.Roytberg<sup>1</sup>, O.O.Sharkhun<sup>1</sup>, O.E.Platonova<sup>2</sup>, T.I.Ushakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian State Medical University, Department of Therapy and Family Medicine of Doctors Improvement Faculty, Moscow (Head of the Department – Corresponding Member of RAMS, Prof. G.E.Roytberg);

<sup>2</sup>JSC «Medicina», Moscow

The aim of the study was to investigate the relationship between components of insulin resistance syndrome, NAFLD and early signs of atherosclerosis in non-obese clinically healthy patients aged 30–55 years. The frequency of insulin resistance was significantly higher in NAFLD patients comparing with controls – 45,5% vs. 26,8% correspondingly ( $p = 0,042$ ). The elevated triglyceride levels were detected in 36,4% cases in NAFLD group and in 1,8% in controls ( $p < 0,001$ ). Our results provide evidence that NAFLD rather than IR is associated with subclinical atherosclerosis estimated by carotid intimal-medial thickness.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, carotid atherosclerosis

**В** настоящее время весь спектр поражений печени при синдроме инсулинорезистентности (ИР) объединяется понятием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), включающим жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит и фиброз с вероятностью прогрессирования в цирроз печени [1–3]. Распространенность заболевания составляет от 20 до 40% [4, 5].

Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями ИР позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме [1, 6, 7, 8]. Однако, вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР [9, 10]. В печени при НАЖБП нарушается распад инсулина, что может поддержи-

вать гиперинсулинемию. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, к нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что поддерживает гипергликемию [11, 12]. Кроме того, при инсулинорезистентности печень переполняется липидами и начинает синтезировать большое количество холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), которые являются короткоживущими и быстро превращаются в длительно живущие липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП). Последние легко подвергаются различным модификациям, в частности, окисляются под действием свободных радикалов, и являются ведущим фактором развития атеросклероза [13]. При гиперинсулинемии в печени активизируется липаза, которая расщепляет холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Снижение ХС ЛПВП также способствует развитию атеросклероза.

Таким образом, печень можно рассматривать не только как орган-мишень при метаболическом синдроме, но и как дополнительный фактор риска развития атеросклероза.

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между клинико-лабораторными проявлениями син-

### Для корреспонденции:

Ушакова Татьяна Игоревна, кандидат биологических наук, координатор научных проектов ОАО «Медицина»

Адрес: 125047, Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10

Телефон: (495) 251-5684

E-mail: tatyana\_ushakova@medicina.ru

Статья поступила 3.04.2008 г., принята к печати 30.06.2008 г.

дрома инсулинорезистентности, наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза у лиц с нормальной и избыточной массой тела.

### Пациенты и методы

В исследование были включены 100 клинически здоровых пациентов в возрасте от 30 до 55 лет с индексом массы тела (ИМТ) не более 30 кг/м<sup>2</sup>. Критериями исключения из исследования являлись клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта, требующие лекарственной терапии.

При оценке алкогольного анамнеза всех обследованных выявлено, что 58,6% больных употребляли алкоголь в низких дозах, т.е. количестве, не превышавшем рекомендованных норм ВОЗ, и 41,4% больных – в минимальных дозах. Употребление алкоголя свыше 5 лет назад в количестве, превышающем нормы ВОЗ, не было отмечено. По данным анамнеза исключались перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические и лекарственные поражения печени.

Проводили оценку функции печени по показателям трансаминаз и холестаза. Всем пациентам было проведено УЗИ печени с использованием системы VOLUSON 730 EXPERT, 2006 г., оснащенной конвексным датчиком с фазированной решеткой с частотой 3,5 МГц. Диагноз НАЖБП выставляли на основании оценки косоуго-вертикального размера печени (КВР), эхогенности, сосудистого рисунка и звукопроводимости паренхимы печени (Митьков, 2000), а также по результатам клинико-лабораторных данных.

Основную изучаемую группу составили пациенты с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП – 44 человека, контрольную – 56 человек. Средний возраст пациентов в основной и контрольной группах составил  $41,1 \pm 2,1$  и  $37,2 \pm 1,9$  года соответственно ( $p = 0,172$ ). В основной группе было 27 мужчин (61,4%) и 17 женщин (38,6%), в контрольной группе – 25 мужчин (44,6%) и 31 женщина (55,4%),  $p = 0,098$ .

Проводился физикальный осмотр пациентов с измерением антропометрических показателей и уровня артериального давления. Определяли показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы). Наличие ИР устанавливали по уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак более 11 мкМЕ/мл и по индексу HOMA-IR = (инсулин/глюкоза)/22,5 более 2,5. Липидный профиль оценивали по показателям общего холестерина (ОХ), ХС ЛПВП, триглицеридов (ТГ) и коэффициента атерогенности (КА). Пороговые уровни компонентов синдрома инсулинорезистентности 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, оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Исследование общих сонных артерий проводили по 3 точкам на 1 см ниже уровня бифуркации справа и слева. Вычисляли среднюю ТКИМ по 6 точкам. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное утол-

щение ТКИМ более 1,0 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ максимальная).

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. Различия между качественными показателями оценивали методом  $\chi^2$ . Результаты признавали значимыми при уровне вероятности  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Клинические проявления НАЖБП в основной и контрольной группах были неспецифичны, не выражены, выявлялись только при подробном опросе пациентов и не являлись достоверными. При анализе функционального состояния печени выявлялось достоверное повышение уровней трансаминаз и показателя холестаза у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой: значения АЛТ составили  $43,2 \pm 3,22$  Ед/л против  $24,4 \pm 1,82$  Ед/л ( $p = 0,001$ ), АСТ –  $29,9 \pm 2,12$  Ед/л против  $23,3 \pm 1,62$  Ед/л ( $p = 0,013$ ), уровень ГГТП – соответственно  $51,9 \pm 11,6$  Ед/л против  $26,6 \pm 2,72$  Ед/л ( $p = 0,018$ ). При этом ЩФ оставалась в пределах нормы, достоверных различий между группами выявлено не было. По результатам УЗИ в группе пациентов с НАЖБП КВР печени находился на верхней границе нормы и составил  $138,2 \pm 2,1$  мм. В контрольной группе величина КВР достоверно отличалась, составляя  $114,73 \pm 1,3$  мм ( $p = 0,001$ ).

В нашем исследовании диагноз НАЖБП был основан на результатах лабораторного и ультразвукового исследований, не был подтвержден биопсией. УЗИ – самый распространенный, безопасный и неинвазивный метод оценки состояния печени в клинической практике, особенно у лиц, не имеющих анамнестических указаний на заболевания печени. Кроме того, по данным литературы, содержание жира в ткани печени более 33% достоверно определяется при УЗИ печени и может свидетельствовать о наличии у пациента НАЖБП.

В настоящее время остается не совсем ясным, какой из компонентов метаболического синдрома – инсулинорезистентность или ожирение – играет центральную роль в патогенезе НАЖБП. В нашей работе мы обследовали пациентов с ИМТ не более 30 кг/м<sup>2</sup>, тем самым исключая ожирение как один из возможных этиологических и патогенетических механизмов поражения печени.

В группе пациентов с НАЖБП объем талии определялся достоверно выше, достигая  $93,6 \pm 1,4$  см (что по критериям EGIR является признаком абдоминального ожирения для европейского населения), в контрольной группе –  $79,8 \pm 1,3$  см ( $p < 0,001$ ), ИМТ составил  $26,7 \pm 0,4$  и  $23,2 \pm 0,4$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

У пациентов основной группы средние значения САД составили  $127,0 \pm 1,8$  мм рт. ст. против  $115,1 \pm 1,5$  мм рт. ст. в контрольной группе ( $p < 0,001$ ); значения ДАД соответственно были  $79,2 \pm 1,1$  мм рт. ст. против  $73,0 \pm 0,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). При этом частота эпизодов повышения АД более 140/90 мм рт. ст. в анамнезе не различалась в изучаемых группах.

В группе пациентов с НАЖБП уровень глюкозы крови натощак составил  $5,35 \pm 0,07$  ммоль/л против  $5,05 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p = 0,006$ ) в контрольной группе и через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы соответственно  $5,20 \pm 0,16$  ммоль/л и  $4,74 \pm 0,13$  ммоль/л ( $p = 0,026$ ). Также наблюдались различия по уровню ИРИ натощак ( $10,1 \pm 0,71$  мкМЕ/л в основной группе против  $5,85 \pm 0,39$  мкМЕ/л ( $p < 0,001$ ) в группе контроля) и через 2 ч после проведения перорального глюкозотолерантного теста ( $24,7 \pm 2,8$  мкМЕ/л против  $17,0 \pm 1,6$  мкМЕ/л соответственно,  $p = 0,015$ ). Индекс НОМА-IR, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с НАЖБП имел достоверно более высокие значения по сравнению с контрольной группой ( $2,42 \pm 0,19$  против  $1,34 \pm 0,10$ ,  $p < 0,001$ ).

Достоверно чаще в группе пациентов с НАЖБП отмечались изменения показателей липидного профиля. Так, уровень ОХ составил  $5,96 \pm 0,21$  ммоль/л в основной группе против  $5,11 \pm 0,15$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ) в контрольной группе. Значения ХС ЛПВП в группе с НАЖБП составили  $1,29 \pm 0,04$  ммоль/л, в то время как в контрольной группе –  $1,50 \pm 0,04$  ммоль/л ( $p = 0,001$ ). Также значительно выше оказались показатели ТГ у пациентов с НАЖБП:  $1,72 \pm 0,20$  ммоль/л против  $0,81 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, в группе пациентов с НАЖБП показатели углеводного и липидного обменов достоверно чаще превышали пороговые значения в соответствии с критериями EGIR: частота гиперинсулинемии и/или ИР по индексу НОМА-IR в группе пациентов с НАЖБП составила 45,5%, а в группе контроля – 26,8% ( $p = 0,042$ ). Значительное повышение уровня ТГ у пациентов с НАЖБП встречалось в 36,4% случаев, у здоровых пациентов – в 1,8% ( $p < 0,001$ ).

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 отмеченного эффекта атерогенности НАЖБП объясняется нарушениями, происходящими в самом гепатците в виде усиления процессов перекисного окисления липидов, приводящих через ряд последовательных стадий к увеличению синтеза высокоатерогенных ТГ и ХС ЛПНП. По нашим данным, коэффициент атерогенности плазмы крови у пациентов с НАЖБП в среднем был выше нормы и составил  $3,76 \pm 0,17$  против  $2,46 \pm 0,10$  в контрольной группе ( $p < 0,001$ ).

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКМ ОСА, достоверно различались: локальное утолщение ТКМ более 1,0 мм наблюдалось в 25% случаев среди пациентов с НАЖБП против 1,8% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ); в основной группе пациентов с НАЖБП средняя ТКМ составила  $0,76 \pm 0,02$  мм против  $0,65 \pm 0,01$  мм ( $p < 0,001$ ) в группе

контроля; максимальная ТКМ была  $0,87 \pm 0,03$  мм против  $0,73 \pm 0,01$  ( $p < 0,001$ ).

## Заключение

Результаты проведенного исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома инсулинорезистентности. Являясь одним из проявлений синдрома, НАЖБП становится самостоятельным независимым дополнительным фактором развития раннего атеросклероза, способствует развитию и прогрессированию нарушений углеводного и липидного обменов в организме. 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.

## Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинический перспект. в гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – №3. – С.20–26.
2. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинический перспект. в гастроэнтерол., гепатол. – 2004. – №3. – С.12–16.
3. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2002. – №123 (5). – С.1705–1725.
4. Bacon B.R., Farahvash M.J. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity // Gastroenterology. – 1994. – №107. – С.1103–1109.
5. Ильченко Л. Ю. Принципы лечения неалкогольного и алкогольного стеатогепатита // Фарматека. – 2005. – №14. – С.21–24.
6. Zachary T., Bloomgarden M.D. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. – 2005. – №28. – С.1518–1523.
7. Argo C. K., Al-Osaimi A.M. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents // J. Clin. Gastroenterol. – 2006. – №40 (3; 1). – С.61–66.
8. Метаболический синдром / Под ред. чл.-кор. РАМН Г.Е.Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
9. Leon A. Adams, Paul A., Keith D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. – 2005. – №29. – С.172–178.
10. Yu A. S., Keeffe E.B. Nonalcoholic fatty liver disease // Rev. Gastroenterol. Disord. – 2002. – №2(1). – С.11–19.
11. Lonardo A. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2005. – №22(2). – С.64–70.
12. Perez-Aguilar F. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – №28(7). – С.396–406.
13. Roden M. Mechanisms of disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2006. – №2(6). – С.335–348.