



Е.В. Колесникова

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ НА РАЗВИТИЕ КАРОТИДНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатоз печінки, каротидний атеросклероз.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз печени, каротидный атеросклероз.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatosis, carotid atherosclerosis.

Наведено результати, що засвідчують, що ступінь вираженості стеатозу печінки підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних подій. Показано наявність взаємозв'язків між індексом Н/Р і показниками вуглеводного і ліпідного обміну, ТКІМ ОСА. Отримані дані свідчать, що прогресування стеатозу печінки здійснюється в умовах інсулінорезистентності та підвищення проатерогенних чинників. Значущими прогностичними чинниками каротидного атеросклерозу у безсимптомних пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки є ступінь вираженості стеатозу печінки, збільшення об'єму талії, індексу НОМА-ІР і вік хворого.

Представлены результаты, свидетельствующие, что степень выраженности стеатоза печени повышает риск развития кардиоваскулярных событий. Показано наличие взаимосвязей между индексом Н/Р и показателями углеводного и липидного обмена, ТКІМ ОСА. Полученные данные свидетельствуют, что прогрессирование стеатоза печени осуществляется в условиях инсулинорезистентности и повышения проатерогенных факторов. Значимыми прогностическими факторами каротидного атеросклероза у бессимптомных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени являются степень выраженности стеатоза печени, увеличение объема талии, индекса НОМА-ІР и возраст больного.

The article are presented the results which testify that the degree of liver steatosis is promoted by the risk of development of cardiovascular events. The presence is shown correlations between the H/R index and indexes of carbohydrate and lipid states, carotid intima-media. Findings testify that progressing of liver steatosis is carried out in the conditions of insulin resistance and increases of proatherogenic factors. The degree of liver steatosis, increase of waist, HOMA-IR and age are meaningful prognostic factors of carotid atherosclerosis in the patients with nonalcoholic fatty liver disease without clinical symptoms.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одну из серьезных проблем гепатологии [1]. В последние годы возрастает количество пациентов с признаками НАЖБП не только в западных странах, но и в Украине. Достаточно отметить, что НАЖБП документируется у 10–15% «здоровых» лиц и у 70–80%, страдающих ожирением. Пациенты НАЖБП имеют высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (СД-2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что, вероятно, определяется наличием абдоминального ожирения и инсулинорезистентностью (ІР) [2]. Не так давно появились сообщения о том, что пациенты с НАЖБП могут иметь повышенные биомаркеры воспаления, эндотелиальную дисфункцию и ранние изменения сосудов каротидного бассейна. Исследования толщины интима медиа (ТИМ) сонных артерий показали незначительные изменения при хроническом вирусном В и С гепатитах и существенные у пациентов с НАЖБП [3]. Связь между НАЖБП и атеросклерозом сонных артерий была независимой от классических факторов риска компонентов метаболического синдрома и ІР, что, вероятно, указывает на существование других факторов, вовлеченных в этот процесс [4]. Высокие показатели летальности при НАЖБП, возможно, свидетельствуют о том, что «жирная» печень может выступать в качестве независимого фактора риска развития кардиоваскулярных событий. Более того, вероятность развития НАЖБП связывают с повышенным риском развития ССЗ, что позволяет рассматривать печень не только как орган-мишень при ІР,

но и в качестве медиатора развития атеросклероза [5,6].

Перспективным является изучение взаимосвязи между ІР и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка взаимосвязей между НАЖБП, ІР и начальными проявлениями атеросклероза, а также риска развития ССЗ у этой категории пациентов.

Работа выполнена в рамках НИР отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта «Разработать способы выявления и профилактики неалкогольной жировой болезни печени на основе изучения клинических, фено- и генотипических особенностей у пациентов с метаболическим синдромом».

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 82 клинически здоровых пациента в возрасте от 30 до 55 лет. Критерии исключения из исследования: клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта, требующие лекарственной терапии.

В исследование не были включены пациенты с алкогольным анамнезом, вирусными гепатитами, токсическими и лекарственными поражениями печени.

Основную изучаемую группу составили пациенты с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП – 52 человека, контрольную – 30 человек. Диагноз НАЖБП устанавливали по результатам клинико-



лабораторных данных и ультразвукового исследования (УЗИ) печени. Пациенты основной группы разделены на подгруппы, в зависимости от степени выраженности стеатоза печени, которые были сопоставимы по полу и возрасту: Средний возраст пациентов в основной и контрольной группах составил $40,5 \pm 2,6$ и $38,2 \pm 2,1$ лет соответственно ($p=0,18$).

Всем пациентам проведен физикальный осмотр с измерением антропометрических показателей и уровня артериального давления. Для оценки функционального состояния печени проводили исследования пигментного, ферментативного обмена по стандартным общепринятым методикам. У всех пациентов ферментативным методом на автоанализаторе «Humalyser» (фирмы «Human», Германия) определяли уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Содержание холестерина в составе липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле Friedewald W.T. с учетом измерения показателя в ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,22).$$

Концентрацию холестерина в составе липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по значению соотношения $\text{ТГ}/2,22$.

Для оценки углеводного обмена исследовали глюкозу крови, которую определяли глюкозооксидазным методом. Индекс инсулинорезистентности рассчитывали по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин} \times \text{глюкоза}/22,5$.

Исследование гепатобилиарной системы проводили на ультразвуковом сканере «Phiips-IU» (США), конвексным мультисекторным датчиком 2–5 Мгц. Особое внимание обращали на оценку размеров и эхогенности паренхимы печени и селезенки, визуализацию сосудистого рисунка. Кроме визуальной интерпретации эхогенности селезенки, коркового вещества правой почки и сравнении полученных данных с эхогенностью печени, вычисляли индекс Н/Р для определения степени стеатоза печени.

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системе «Phillips IU», США. Исследование ОСА выполняли 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).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета статистических программ «STATISTIKA 6.0», «SPSS 13.0». Вычисление средней величины M , средней погрешности средней величины m , критерии достоверности t , значения достоверности p для независимых выборок при сравнении выходных данных, при анализе динамики исследуемых показателей – с использованием t -критерия для связанных выборок. Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Признаки стеатоза печени, проявляющиеся повышением эхогенности паренхимы печени при сохранении однород-

ности ее структуры, выявлены у 52 пациентов из 82 обследованных. У 23 пациентов с НАЖБП (44,2%) определялась «сглаженность» сосудистого рисунка вследствие ухудшения визуализации мелких ветвей печеночных вен. Патологических изменений со стороны мелких и средних печеночных вен, а также воротной вены не выявлено. Свидетельством наличия разной степени стеатоза печени у пациентов служило соотношение Н/Р, значения которого отражали I ст. – $1,28 \pm 0,65$, II ст. – $2,24 \pm 0,72$, III ст. – $2,48 \pm 0,85$.

Результаты анализа клинической симптоматики больных НАЖБП свидетельствовали о неспецифичности предъявляемых жалоб, без достоверных различий между 2 группами. Исключение составлял симптом тяжести в правом подреберье, который имел место у 13 пациентов (25%) основной и 2 обследованных контрольной группы (6,6%), $p=0,012$.

Оценка физикальных данных показала, что исследуемые пациенты не имели признаков артериальной гипертензии и ожирения.

Показатели функционального состояния печени – АЛТ, АСТ, ГГТП и уровень общего билирубина – у пациентов с НАСЗ I достоверно не отличался от аналогичных значений контрольной группы, при этом в группах НАСЗ II и НАСЗ III отмечено достоверное превосходство, в сравнении с контролем и НАСЗ I, $p < 0,05$ (табл. 1). При этом следует отметить, что средние значения традиционно изучаемых показателей, отражающих функциональное состояние печени, у пациентов с НАСЗ ни одной из групп не выходили за рамки физиологических нормативных показателей.

Уровень глюкозы крови натощак в группе пациентов с НАСЗ I составил $4,62 \pm 0,80$ ммоль/л, НАСЗ II – $5,2 \pm 0,65$ ммоль/л, НАСЗ III – $5,6 \pm 0,82$ ммоль/л против $3,85 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,05$) в контрольной группе. Также наблюдали различия по уровню инсулина натощак $10,4 \pm 1,8$ – $10,1 \pm 0,71$ мкМЕ/л в группе НАСЗ I, $12,3 \pm 2,0$ – в группе НАСЗ II, $14,4 \pm 4,3$ – в группе НАСЗ III против $5,0 \pm 0,5$ мкМЕ/л ($p < 0,05$) в группе контроля. Индекс НОМА-IR, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с разной степенью стеатоза печени имел достоверно более высокие значения при НАСЗ I – $2,17 \pm 2,0$, при НАСЗ II – $3,15 \pm 1,9$, при НАСЗ III – $4,29 \pm 1,8$, по сравнению с $1,5 \pm 0,5$ ($p < 0,05$) в контрольной группе (табл. 1).

В группе исследуемых пациентов НАЖБП достоверно чаще отмечали изменения показателей липидного профиля. Так, отмечено достоверное повышение соотношения ОХС/ЛПВП, нарастающее от группы НАСЗ I – $4,37 \pm 1,0$ к группе НАСЗ III – $5,48 \pm 1,4$, в сравнении с контролем – $3,58 \pm 0,5$. Значения ХС ЛПВП было достоверно ниже при НАСЗ III, в сравнении с контрольным значением и НАСЗ I, $p < 0,05$. Достоверно выше оказались показатели ТГ у пациентов с НАСЗ II – $2,0 \pm 0,42$ ммоль/л, НАСЗ III – $2,56 \pm 0,98$ ммоль/л против $1,11 \pm 0,15$ ммоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$). При этом, ХС ЛПНП составил в группе НАСЗ III – $3,92 \pm 1,2$ ммоль/л, против $2,90 \pm 0,25$ у пациентов контрольной группы, $p < 0,05$ (табл. 1).

Следует отметить, что в основной группе исследуемых пациентов достоверно чаще отмечали изменения показателей липидного обмена, превышающие поро-



Основные метаболические показатели, в зависимости от степени стеатоза печени (M±m)

Показатель	Контрольная группа, n=30	1 подгруппа НАСЗ I, n=20	2 подгруппа НАСЗ II, n=22	3 подгруппа НАСЗ III, n=10
Антропометрические и клинические характеристики				
ИМТ (кг/м ²)	23,0±2,1	26,8±2,7 ^{К)}	28,0±2,8 ^{К); 2-1)}	31,9±1,6 ^{К); 3-1); 3-2)}
Систолическое АД	110±9	112±10 ^{К)}	122±12 ^{К); 2-1)}	125±14 ^{К); 3-1); 3-2)}
Диастолическое АД	70±8	71±9 ^{К)}	76±8 ^{К); 2-1)}	79±6 ^{К); 3-1); 3-2)}
Показатели функционального состояния печени				
АСТ, ммоль/л	0,18± 0,07	0,34± 0,12	0,36 ± 0,15 ^{К)}	0,40 ± 0,14 ^{К); 3-1)}
АЛТ, ммоль/л	0,28± 0,10	0,28± 0,13	0,38± 0,26 ^{К); 2-1)}	0,48± 0,35 ^{К); 3-1); 3-2)}
ГГТП (ммоль/л)	1,8 ± 0,43	1,8 ± 0,65	1,95 ± 0,89 ^{К)}	2,2 ± 0,95 ^{К)}
Общий билирубин, мкмоль/л	16,1 ± 1,1	15,4 ± 2,3	16,0 ± 1,9	16,3 ± 2,0 ^{К)}
Показатели углеводного обмена				
Глюкоза, ммоль/л	3,85±0,16	4,62±0,80 ^{К)}	5,2±0,65 ^{К); 2-1);}	5,6±0,82 ^{К); 3-1)}
Инсулин, мкЕд/мл	5,0 ± 0,5	10,4 ± 1,8 ^{К)}	12,3 ± 2,0 ^{К); 2-1)}	14,4 ± 4,3 ^{К); 3-1); 3-2)}
НОМА-IR	1,5 ± 0,5	2,17 ± 2,0 ^{К)}	3,15± 1,9 ^{К); 2-1)}	4,29± 1,8 ^{К); 3-1); 3-2)}
Показатели липидного обмена				
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 ± 0,11	1,19 ± 0,5	1,00 ± 0,35	0,82 ± 0,40 ^{К); 3-2)}
ТГ, ммоль/л	1,11 ± 0,15	1,12 ± 0,12	2,0 ± 0,42 ^{К); 2-1)}	2,56 ± 0,98 ^{К); 3-1); 3-2)}
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,90 ± 0,25	2,95 ± 0,90	3,41 ± 0,95	3,92 ± 1,2 ^{К); 3-1); 3-2)}
ОХС/ХС ЛПВП	3,58 ± 0,5	4,37 ± 1,0 ^{К)}	4,89 ± 1,2 ^{К); 2-1)}	5,48 ± 1,4 ^{К); 3-1); 3-2)}
Показатель степени стеатоза печени				
Н/Р	0,8 ± 0,05	1,28 ± 0,65 ^{К)}	2,24 ± 0,72 ^{К); 2-1)}	2,48 ± 0,85 ^{К); 3-1)}
Показатели ТИМ				
ТИМ, мм	0,58 ± 0,05	0,68 ± 0,08 ^{К)}	0,725 ± 0,09 ^{К)}	0,862 ± 0,05 ^{К); 3-1); 3-2)}

Примечания: ^{К)} – разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении с показателями контрольной группы; ²⁻¹⁾ – разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей 2 и 1 подгруппы; ³⁻¹⁾ – разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей 3 и 1 подгруппы; ³⁻²⁾ – разница достоверна ($p < 0,05$) при сравнении показателей 3 и 2 подгруппы.

вые уровни по критериям EGIR (2002), 44,2% случаев против 1,2% в контрольной группе.

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКМ ОСА, достоверно отличались: локальное утолщение ТКМ ОСА более 1,0 мм наблюдали в 30,76% случаев среди пациентов с НАЖБП против 3,3% в контрольной группе ($p < 0,001$); в группе пациентов с НАСЗ I средняя ТКМ ОСА составила 0,68±0,08, при НАСЗ II – 0,725±0,09, НАСЗ III – 0,862±0,05 против 0,58±0,05 мм ($p < 0,05$) в группе контроля.

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 корреляционный анализ (табл. 2).

Значимая прямая корреляционная связь получена между степенью стеатоза печени и уровнем АЛТ ($r = +0,50$, $p < 0,001$), а также соотношением ОХС/ХС ЛПВП ($r = +0,62$, $p < 0,001$). Отрицательная корреляционная связь наблюдалась между выраженностью стеатоза и уровнем ХСЛПВП ($r = -0,52$, $p < 0,01$) и показателем НОМА-IR ($r = -0,43$, $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют, что прогрессирование стеатоза печени осуществляется в условиях ИР и повышения проатерогенных факторов.

Использование описательной статистики показателей, включенных в модель, в которой в качестве зависимой переменной, отражающей ранние признаки атеросклеротическо-

го процесса, принято максимальное значение ТКМ ОСА, показало, что в исследуемой выборке пациентов, у которых среднее значение ТКМ ОСА составило 0,65±0,08 мм, отмечалась положительная корреляционная связь с возрастом ($r = +0,42$, $p < 0,001$), ИМТ ($r = +0,27$, $p < 0,001$), систолическим АД ($r = +0,34$, $p < 0,001$), ОХС ($r = +0,28$, $p < 0,001$), ХСЛПН ($r = +0,32$, $p < 0,001$), глюкозой натощак ($r = +0,25$, $p < 0,001$). При этом, клинически значимая прямая взаимосвязь получена между ТИМ ОСА и Н/Р – $r = +0,45$, $p < 0,001$, и напротив, обратная между ТИМ ОСА и ЛПВП ($r = -0,18$, $p < 0,001$) и НОМА-IR ($r = -0,20$, $p < 0,001$).

Для более детального анализа взаимосвязей выделена группа пациентов ($n = 24$, 40,0±5,6), у которых уровень ОХС был менее 5 ммоль/л и ТГ менее 1,8 ммоль/л. Оказалось, что у этой категории пациентов Н/Р имел прямую связь с систолическим ($r = +0,38$, $p < 0,001$) и диастолическим АД ($r = +0,34$, $p < 0,001$), ОХС ($r = +0,35$, $p < 0,001$), ХСЛПНП ($r = +0,38$, $p < 0,001$), соотношением ОХС/ХСЛПВП ($r = +0,54$, $p < 0,001$).

Полученные взаимосвязи между ТКМ ОСА и Н/Р, а также основными метаболическими показателями стали основанием для проведения пошагового множественного регрессионного анализа на всей выборке пациентов.

Основным результатом анализа можно считать получение ранжированного ряда прогностических факторов, влияющих на степень изменения стенки каротидных артерий у пациентов изучаемой группы (табл. 3).

Очевидно, что степень проявлений атеросклеротиче-



Таблица 2

Показатели корреляционного анализа, отражающие связь основных метаболических факторов с выраженностью стеатоза печени

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
Глюкоза натощак	0,38	0,05
НОМА-IR	-0,43	0,01
Систолическое АД	0,39	0,01
Диастолическое АД	0,32	0,001
АЛТ	0,50	0,001
АСТ	0,28	0,01
ОХС/ХС ЛПВП	0,62	0,001
ХСЛПНП	0,38	0,01
ХСЛПВП	-0,52	0,01

ского поражения каротидных артерий в изучаемой группе пациентов наиболее выражена при сочетании компонентов синдрома ИР с учетом объема талии, возраста, степени стеатоза печени и индекса НОМА-IR.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза, реализуемых в рамках синдрома ИР. Можно предположить, что выраженность стеатоза печени выступает в качестве самостоятельного независимого дополнительного фактора развития раннего атеросклероза, а также способствует развитию и прогрессированию нарушений углеводного и липидного обменов.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты НАЖБП с нормальным уровнем трансаминаз имеют потенциальный риск развития раннего развития каротидного атеросклероза, определяемого по ультразвуковым признакам.

2. При НАЖБП достоверно чаще отмечается изменение показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, индекс НОМА-IR) в сравнении с группой контроля, наряду с преобладанием атерогенной дислипидемии.

3. Выявлена достоверная взаимосвязь индекса Н/Р с изменениями показателей углеводного и липидного обменов, ТКМ ОСА, что позволяет рассматривать его в качестве значимого сонографического критерия степени стеатоза печени.

4. Степень выраженности стеатоза печени, увеличение объема талии, индекса НОМА-IR и возраста являются значимыми прогностическими факторами атеросклеротического поражения сосудистой стенки общих сонных артерий у бессимптомных пациентов, не имеющих признаков артериальной

Таблица 3

Прогнозирование ранних проявлений атеросклеротического поражения каротидных артерий у пациентов с НАЖБП

Показатель	Нестандартизованный коэффициент	Ст. ошибка	Стандартизованный коэффициент	t	p
	β		β		
(Константа)	0,182	0,124		1,465	0,125
Объем талии	0,724	0,001	0,184	3,468	0,052
Возраст	7,143	0,002	0,289	2,328	0,000
Н/Р	7,198	0,030	0,235	2,248	0,032
НОМА-IR	2,768	0,012	0,186	2,124	0,040

Примечание: зависимая переменная – ТКМ ОСА.

ной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и ожирения.

5. Наличие разной степени выраженности стеатоза печени повышает риск развития кардиоваскулярных событий.

Перспективы дальнейших исследований направлены на сравнение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов НАЖБП с имеющимися признаками артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Targher G.* Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease / *G. Targher, G. Arcaro* // *Atherosclerosis*. – 2007. – V. 191. – P. 235–240.
2. *Schindhelm R.K.* Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study / *R.K. Schindhelm, J.M. Dekker, G. Nijpels* // *Atherosclerosis*. – 2007. – V. 191. – P. 391–396.
3. *Aygun C.* Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / *C. Aygun, O. Kocaman, T. Sahin et al.* // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – V. 53. – P. 1352–1357.
4. *Ferrannini E.* Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk / *E. Ferrannini, B. Balkau, S.W. Coppock et al.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V. 92. – P. 2885–2892.
5. *Kotronen A.* Fatty liver: a novel component of the metabolic Syndrome / *A. Kotronen, H. Yki-Jarvinen* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – V. 28. – P. 27–38.
6. *Gastaldelli A.* Fatty Liver Is Associated with Insulin Resistance, Risk of Coronary Heart Disease, and Early Atherosclerosis in a Large European Population / *A. Gastaldelli, M. Kozakova, K. Hojlund* // *Hepatology*. – 2009. – V. 49. – P. 1537–1544.

Сведения об авторе:

Колесникова Е.В., к. мед. н., ст. научный сотрудник отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины».

Адрес для переписки:

Колесникова Елена Вадимовна. 61039, г. Харьков пр. Постишева, 2а.

Тел.: (050) 169 96 96.

E-mail: igorchupin@yandex.ru