

Кардиометаболические факторы риска на разных клинко-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением

¹Комшилова К.А.*, ¹Трошина Е.А., ¹Бутрова С.А., ²Богомолов П.О., ¹Князева А.П.

¹ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – президент РАМН, академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ГУ Московский научно-клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Россия, Москва
(директор – член-корр. РАМН, профессор Г.А. Оноприенко)

Резюме. Целью исследования являлось сопоставление клинко-лабораторных и морфологических показателей у больных абдоминальным ожирением с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и оценка взаимосвязи между степенью выраженности, стадией НАЖБП и кардиометаболическими факторами риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В рамках данного исследования изучалось содержание адипонектина и показателей метаболизма глюкозы и липидов у больных ожирением на разных клинко-морфологических стадиях НАЖБП. По результатам исследования, морфологически НАЖБП была подтверждена у 95,2% обследованных. НАЖБП ассоциирована с различными кардиометаболическими нарушениями (дислипидемией, нарушениями углеводного обмена и инсулинорезистентностью), нарастающими по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП; и низким уровнем адипонектина, снижающимся по мере ухудшения течения НАЖБП. *Ключевые слова:* ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, адипонектин, инсулинорезистентность.

Cardiometabolic risk factors in different clinicomorphological stages of non-alcoholic fatty liver disease in patients with abdominal obesity
Komshilova K.A., Troshina E.A., Butrova S.A., Bogomolov P.O., Knyazeva A.P.

Resume. The aim of the study was to compare clinical, laboratory and morphological parameters in patients with abdominal obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and assessing the relationship between the degree of severity, stage NAFLD and cardiometabolic risk factors for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. The present study examined the content of adiponectin and rates of glucose and lipid metabolism in obese patients at different stages of NAFLD. According to the study, morphologically NAFLD was confirmed in 95.2% of patients. NAFLD was associated with various cardiometabolic disorders (dyslipidemia, disorders of glucose metabolism and insulin resistance), growing in frequency and severity with the progression NAFLD; and low levels of adiponectin decreasing with a deterioration NAFLD. *Keywords:* obesity, non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin, insulin resistance.

*Автор для переписки/Correspondence author – komshilovaksenia@rambler.ru

В последние годы пристальное внимание уделяется изучению роли неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в развитии кардиометаболических нарушений и/или заболеваний при ожирении. Как свидетельствуют данные исследований, НАЖБП при ожирении существенно повышает риск развития таких серьезных, социально значимых заболеваний как сахарный диабет 2 типа (СД2) и сердечно-сосудистых, влияя таким образом на продолжительность и прогноз жизни больных [15, 17].

Неалкогольная жировая болезнь печени объединяет различные клинко-морфологические изменения в печени: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз. При ожирении распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и колеблется от 75 до 93%, причем НАСГ выявляется у 18,5–26%, фиброз –

20–37%, цирроз печени у 9–10% больных [2, 4, 10]. И хотя НАЖБП, особенно на стадии стеатоза, характеризуется относительно доброкачественным и медленно прогрессирующим течением, НАСГ при отсутствии своевременного лечения в 40–50% случаев может приводить к циррозу печени, а в 3% – к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [8].

В развитии НАЖБП важную роль играют ассоциированные с ожирением инсулинорезистентность и изменения секреции адипоцитокинов, в первую очередь адипонектина.

В большинстве случаев НАЖБП диагностируют случайно при повышении уровней печеночных трансаминаз и ультразвуковом исследовании печени [1, 12]. Клинические симптомы НАЖБП неспецифичны и, как правило, не коррелируют с морфологическими изменениями структуры печени. Ультразвуковое ис-

следование печени, обычно используемое в клинической практике для верификации НАЖБП, обладает определенной диагностической информативностью, однако “золотым стандартом” диагностики НАЖБП, стадий ее развития и активности процесса является пункционная биопсия печени [1, 12]. В литературе практически отсутствуют исследования по сопоставлению клинико-лабораторных и морфологических данных при НАЖБП.

Цель нашего исследования — сопоставление клинико-лабораторных и морфологических показателей у больных абдоминальным ожирением с НАЖБП и оценка взаимосвязи между степенью выраженности, стадией НАЖБП и кардиометаболическими факторами риска развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Материалы и методы

Критерии включения: мужчины и женщины от 30 до 50 лет с абдоминальным ожирением (окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 90 см у мужчин) и НАЖБП (по данным ультразвукового исследования печени), подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: СД1 и СД2; морбидное и вторичное ожирение; тяжелые соматические и психические заболевания; злоупотребление алкоголем; использование гепатотоксичных препаратов; вирусные гепатиты; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

Обследование и лечение пациентов проводилось на базе отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологического научного центра» (зав. отделением проф., д.м.н. Е.А. Трошина).

В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного

и лекарственного поражения печени, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, ИМТ). У всех включенных в исследование подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин).

Диагноз НАЖБП устанавливался на основании изучения морфологической картины при пункционной биопсии печени, проведенной на базе Московского областного гепатологического центра при научно-исследовательском клиническом институте (МОНИКИ) им. М.Ф.Владимирского (зав. гепатологическим отделением к.м.н. П.О. Богомолов).

Комплексная оценка морфологических изменений в печени при НАЖБП проводилась по шкале NAS (NAFLD activity score, Kleiner D.A.), позволяющей оценить: выраженность стеатоза, внутридольковой воспалительной инфильтрации (лобулярного воспаления), баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброзных изменений (табл. 1) [1, 9].

Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания. Определялись следующие показатели: глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ)), уровни АЛТ, АСТ. С целью оценки состояния углеводного обмена проводился стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) с определением глюкозы в плазме крови натощак и через 120 минут после перорального приема 75 г глюкозы. Уровни липидов, глюкозы и трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Референсные значения представлены в таблице 3. При уровне гликемии плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышен-

Таблица 1

Шкала оценки активности НАЖБП (NAS)				
Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS)				
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии	
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	<5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию	
	1	5–33%		
	2	>33–66%		
	3	>66%		
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают	
	1	<2 фокусов		
	2	2–4 фокуса		
	3	>4 фокусов		
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают	
	1	Поражение отдельных клеток		
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия		
Стадия фиброза (оценивают отдельно)				
Фиброз	0	Отсутствует	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего перидолькового/перисинусоидального фиброза	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный		
	IA	Перисинусоидальный/перидольковый фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый		«Деликатный» фиброз
	IB	Перисинусоидальный/перидольковый фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный		«Плотный» фиброз
	IC	Портальный/перипортальный		
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный		
	III	Мостовидный		
	IV	Цирроз		

ная гликемия натощак, при уровне глюкозы плазмы на 120-й минуте ОГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л — нарушенная толерантность к глюкозе.

Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas 6000 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария. Референсные значения: 2,7–10,4 Ед/л. Косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment — Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л)*инсулин натощак (Ед/л)/22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе HOMA $\geq 2,7$.

Уровень адипонектина в сыворотке крови определялся конкурентным иммуноферментным методом на анализаторе BioVendor фирмы BioVendor Inc., Чехия. Референсные значения 18–39 мкг/мл.

Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) в сыворотке крови определялся твердофазным иммуноферментным методом на анализаторе Hitachi-912 фирмы Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария, с использованием диагностических наборов производителя (Hoffmann-La Roche Ltd). Референсные значения для СРБ: 0,03–5,00 мг/л.

Уровень активного антигена ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) в плазме крови определялся твердофазным иммуноферментным и иммунохромогенным методами с использованием диагностических наборов фирмы Technoclone. Референсный интервал ИАП-1 — 1–7 Ед/мл.

Все биохимические и гормональные исследования проводились в лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологического научного центра» (зав. лабораторией А.В. Ильин).

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистического пакета Portable Statistica 8 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде значений медиан, интерквартильных интервалов и частотных показателей (%). Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 65 пациентов с абдоминальным ожирением в возрасте от 30 до 50 лет. Масса тела включенных в исследование составила 90,0 [83; 100] кг, ИМТ — 32,5 [29,07; 34,8], ОТ — 101 [95; 109] см.

После проведения пункционной биопсии печени и изучения гистологической картины, НАЖБП была подтверждена у 62 обследованных (95,2%), причем у большинства был диагностирован НАСГ — 51 обследованный (82,3%), стеатоз имели 9 пациентов (14,5%), цирроз — двое (3%). Фиброзные изменения в печени, на фоне стеатоза и НАСГ, выявлены у 50 (83,9%) пациентов. Проведенное нами сопоставление результатов УЗИ и пункционной биопсии печени подтверждает высокую диагностическую информативность ультразвукового исследования печени в плане верификации

НАЖБП и необходимость проведения пункционной биопсии печени при уточнении клинко-морфологической формы НАЖБП и определения стадии и активности процесса. По данным литературы, практическая значимость диагностики НАЖБП до проведения биопсии с использованием неинвазивных методов составляет всего 50% [3, 8].

В нашей работе большинство обследованных пациентов с ожирением имели НАСГ (82,3%), что не согласуется с результатами исследований по распространенности клинических форм НАЖБП при ожирении [2, 15]. По литературным данным, распространенность НАСГ среди данной категории больных составляет 18,5–26%, что можно объяснить различной выборкой обследованных: все пациенты в нашем исследовании имели абдоминальное ожирение, а в других работах обследовались больные с различными типами ожирения [16, 19].

Уровень общего холестерина в сыворотке крови обследованных составил 6,5 [5,9; 7,25] ммоль/л, ХС ЛПНП — 3,85 [3,4; 4,6] ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,1 [0,99; 1,3] ммоль/л, триглицеридов — 2,4 [2; 2,8] ммоль/л. В целом, дислипидемия была выявлена у 96,6% пациентов с ожирением и НАЖБП (здесь и далее по данным пункционной биопсии), из них у 96,6% уровень общего холестерина был выше 5,2 ммоль/л, у всех — гипертриглицеридемия от 1,7 ммоль/л и выше, у 71,2% — снижение концентрации ХС ЛПВП ниже 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин, и у 88,1% обследованных — повышение ХС ЛПНП выше 3,37 ммоль/л.

Была выявлена положительная корреляция уровня триглицеридов с выраженностью стеатоза печени ($r=0,46$; $p=0,009$), что закономерно, поскольку избыточное образование триглицеридов в гепатоцитах, вследствие массивного поступления свободных жирных кислот в печень, приводит к развитию стеатоза, а также секреции повышенного количества триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности, способствующих накоплению продуктов их перекисного окисления и в итоге повреждению гепатоцитов и их некрозу [7, 18]. Таким образом, гипертриглицеридемия при абдоминальном ожирении можно рассматривать в качестве косвенного маркера наличия НАЖБП.

Уровень гликемии натощак в плазме крови у обследованных составил 5,9 [5,5; 6,4] ммоль/л, на 120-й мин ОГТТ — 6,7 [5,9; 8,8] ммоль/л. При этом различные нарушения углеводного обмена были выявлены у 81,6% пациентов с НАЖБП (50 чел.): повышенную гликемию натощак имели 81,6%, нарушенную толерантность к глюкозе — 35,6%. Сочетание повышенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе имели 35,6% обследованных. Концентрация инсулина в сыворотке натощак составила 16,5 [11; 23,5] Ед/л, критерий HOMA-IR — 4,0 [2,92; 6,9]. В целом, инсулинорезистентность (по индексу HOMA-IR) имели 89,8% пациентов с НАЖБП.

При сравнении показателей углеводного обмена и липидов на разных клинко-морфологических стадиях НАЖБП получены следующие результаты: среди лиц со стеатозом печени дислипидемия имели 66,7%,

Таблица 2

Показатель М [25; 75]	Шкала оценки активности НАЖБП (NAS)				
	НАЖБП (N=62)	Стеатоз (N=9)	НАСГ (N=51)	Цирроз (N=2)	Референсный диапазон
ОХС, ммоль/л	6,5 [5,9; 7,25]	6,4 [4,97; 5,3]	6,6 [5,9; 7,2]	5,9 [5,9; 5,92]	3,3–5,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 [0,99; 1,32]	1,3 [1,02; 1,4]	1,1 [0,99; 1,3]	1,15 [0,72; 1,58]	1,29–2,6
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,85 [3,4; 4,56]	3,2 [2,9; 3,5]	4,2 [3,5; 4,7]	3,4 [2,6; 4,1]	0–3,37
Триглицериды, ммоль/л	2,4 [2; 2,81]	1,9 [1,5; 2,6]	2,5 [2,1; 2,8]	2,12 [2,1; 2,25]	0,1–1,7
Глюкоза, ммоль/л	5,9 [5,5; 6,4]	5,6 [5,3; 5,7]	6,1 [5,7; 6,4]	5,9 [5,0; 6,8]	3,3–5,5
Глюкоза (120 мин ОГТТ), ммоль/л	6,7 [5,9; 8,8]	6,0 [5,7; 6,6]	7,0 [5,9; 8,2]	11,0 [11,0; 11,0]	<7,8
ИРИ, Ед/л	16,5 [11; 23,5]	10,7 [6,3; 12,9]	17,6 [13,2; 24,2]	18,3 [9,7; 26,9]	2,7 – 10,4
НОМА-IR	4,0 [2,92; 6,9]	2,6 [1,5; 3,3]	4,5 [3,5; 7,0]	6,14 [4,2; 8,1]	≥ 2,77
АЛТ, Ед/л	45,92 [37; 57,4]	36 [33,5; 41,6]	48,8 [38; 61,5]	46,7 [36; 57,4]	7,0–31,0
АСТ, Ед/л	32 [27; 41,8]	25,0 [24,0; 30,5]	34,4 [27,4; 41,8]	39,4 [37; 41,8]	4,0–32,0

нарушения углеводного обмена – 55,5%, инсулинорезистентность – 44,4%; при стеатогепатите – 96%, 80,4% и 92,2% пациентов соответственно, а при циррозе печени у всех пациентов были выявлены: дислипидемия, нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе, инсулинорезистентность.

Наши результаты согласуются с данными литературы по частоте выявления метаболических нарушений у больных НАЖБП. Так, к примеру, Marchesini G. и Bugianesi E. с соавт. показали тесную ассоциацию НАЖБП с параметрами метаболического синдрома (МС) – более чем у 90% пациентов с НАЖБП и ожирением имелся хотя бы один из компонентов МС (критерии IDF, 2005), а по мере увеличения числа составляющих МС, вероятность наличия НАЖБП возрастала [5, 11].

Нами были выявлены положительные корреляции уровня инсулина и индекса НОМА-IR с показателями, характеризующими степень определенных морфологических изменений в печени. Так, уровень инсулина в сыворотке крови коррелировал с воспалением ($r=0,36$; $p=0,026$), и выраженностью стеатоза ($r=0,33$; $p=0,035$). Косвенный показатель инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) положительно коррелировал с воспалением ($r=0,36$; $p=0,035$) и выраженностью стеатоза ($r=0,32$; $p=0,04$). Значимых корреляций уровня инсулина и индекса НОМА-IR с выраженностью фиброза печени не выявлено.

По данным исследований, НАЖБП встречается у 34–75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП, инсулинорезистентность выявляется в 70–100% случаев, что совпадает с результатами нашей работы [11, 17].

С нашей точки зрения, полученные результаты представляют большой практический интерес, поскольку не только подтверждают данные других исследователей о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью и усугублении различных нарушений углеводного обмена по мере прогрессирования НАЖБП, но и объективно указывают на важность ранней диагностики НАЖБП у больных ожирением и проведения терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и, таким образом, развития нарушений углеводного обмена.

По данным клинических исследований, повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляется лишь у 20–21% пациентов с НАЖБП и не определяет стадию и активность процесса [12, 14]. Полученные нами результаты, как и литературные данные, свиде-

тельствуют о том, что нормальные показатели трансаминаз не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений печени. В нашем исследовании: уровень АЛТ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП составил 45,9 [37; 57,4] Ед/л, АСТ – 32 [27; 41,8] Ед/л. В целом, повышение АЛТ выявлено у 28% обследованных с НАЖБП, АСТ – у 14%; причем повышение активности трансаминаз печени отмечалось у обследованных с НАСГ чаще (повышение АЛТ имели 70,6%, АСТ – 37,3%), чем у пациентов со стеатозом (у 33,3% и 11,1%, соответственно). У всех пациентов с циррозом печени отмечалось повышение трансаминаз: АЛТ до 57,4 Ед/л, АСТ – до 41,8 Ед/л.

Нами также были выявлены значимые корреляции активности трансаминаз с гистологическими изменениями в печени. Уровень АЛТ положительно коррелировал с выраженностью стеатоза ($r=0,4$; $p=0,006$), внутريدольковой воспалительной инфильтрацией ($r=0,35$; $p=0,013$), а также выраженностью фиброза печени ($r=0,35$; $p=0,019$). Выявлена также положительная корреляция уровня АСТ с выраженностью фиброза ($r=0,48$; $p=0,006$). Значения показателей обмена глюкозы, липидов и трансаминаз печени у обследованных с НАЖБП представлены в табл. 2.

В ходе работы проводилось определение концентрации адипонектина – единственного протективного адипоцитокина, обладающего противовоспалительными, противодиабетическими, ангио- и кардиопротективными свойствами. Низкий уровень адипонектина в последние годы многими исследователями рассматривается как один из предикторов развития СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [13, 18].

У обследованных нами пациентов с НАЖБП зарегистрированы значимо более низкие уровни адипонектина в сыворотке крови по сравнению с нормальными значениями: (7,39 [0,1; 14,2] vs 16,6 [15,7; 17,5] мкг/мл, $p=0,0023$), кроме того, уровень адипонектина снижался при прогрессировании НАЖБП: при стеатозе печени уровень адипонектина составил 8,59 мкг/мл [4,91; 11,16], НАСГ – 7,31 [0,1; 14,23] – НАСГ, циррозе – 6,9 [5,5; 9,3]. Подобные результаты представлены и другими авторами. Так, опубликованы исследования, показавшие, что у пациентов с НАЖБП и ожирением уровень адипонектина значительно ниже, чем у обследованных с аналогичным ИМТ без НАЖБП, и отрицательно коррелирует с содержанием жира в печени и подтверждающие протективную роль адипонектина в отношении

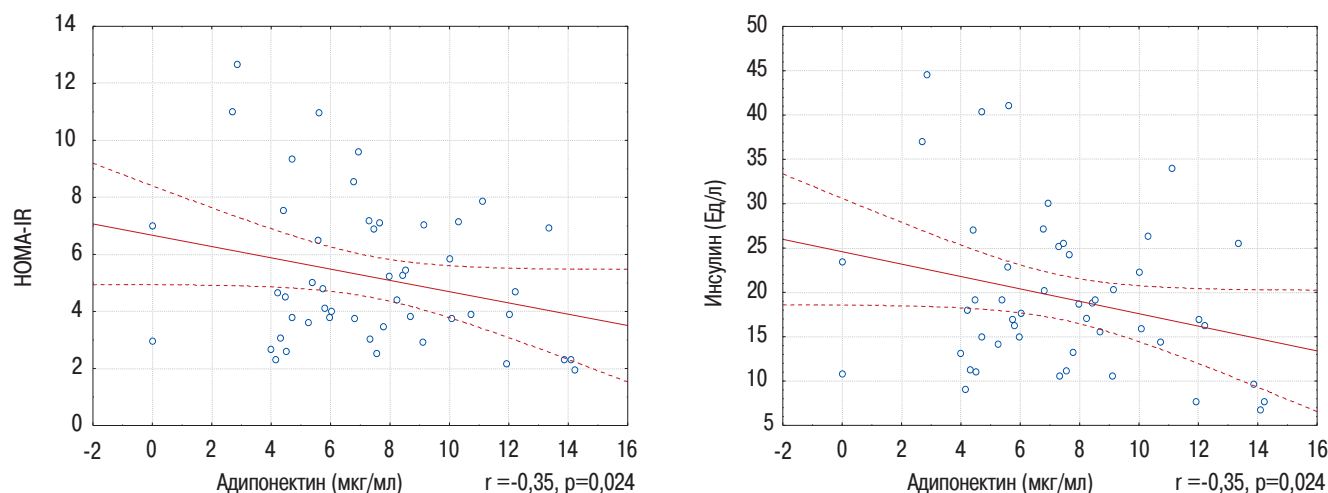


Рис. 1. Корреляционные зависимости адипонектина с инсулином и косвенным показателем инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) среди пациентов с НАЖБП

развития стеатоза, НАСГ и их прогрессирования [6, 13].

По мнению многих исследователей, гипoadипонектинемия играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. Так в работах Snor M., Milner K., Tilg H. с соавт. показано при обследовании пациентов с ожирением и НАЖБП, что уровень адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину [6, 13, 18]. В нашей работе также выявлены значимые отрицательные корреляции уровня адипонектина с показателями инсулинорезистентности: индексом НОМА-IR ($r = -0,45$; $p = 0,023$) и концентрацией инсулина ($r = -0,35$; $p = 0,024$). Кроме того, была выявлена значимая положительная корреляция с концентрацией ХС ЛПВП в сыворотке крови ($r = 0,35$; $p = 0,018$) и отрицательная с уровнем триглицеридов ($r = -0,4$; $p = 0,007$) (рис. 1). Имеющееся у пациентов с НАЖБП сочетанное снижение протективных факторов – адипонектина и ХС ЛПВП, в комплексе с гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью, несомненно имеет значение в увеличении сердечно-сосудистого риска и ухудшении прогноза их жизни.

Выявлены также отрицательные корреляции уровня адипонектина с внутридольковой воспалительной инфильтрацией, характеризующей степень НАСГ ($r = -0,56$; $p = 0,007$) и ($r = -0,35$; $p = 0,013$). Корреляций уровня адипонектина с выраженностью фиброза и стеатоза печени не зарегистрировано.

В качестве маркера хронического сосудистого воспаления, характерного для абдоминального ожирения, исследовался уровень С-реактивного белка. Выявлено значимое повышение СРБ у пациентов с НАЖБП по сравнению с нормальными значениями: $2,6 [0,3; 12,8]$ vs $0,1 [0,5; 0,7]$ мг/л, $p = 0,005$, а также положительная корреляция СРБ с инсулином ($r = 0,4$, $p = 0,002$) и индексом НОМА-IR ($r = 0,35$, $p = 0,012$). У пациентов с НАСГ уровни СРБ были значительно выше, чем у обследованных со стеатозом печени: $3,0 [0,6; 12,8]$ vs $1,58 [0,4; 4,8]$, $p = 0,003$. Значимых корреляций уровня СРБ с гистологическими изменениями в печени при НАЖБП не выявлено.

Результаты, полученные в нашем исследовании, подтверждают уже имеющиеся данные о взаимосвязи абдоминального ожирения, воспаления и инсулино-

резистентности. Кроме того, высокий уровень СРБ у больных абдоминальным ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью ассоциирован с наличием стеатогепатита.

В качестве анализа системы фибринолиза у пациентов с НАЖБП исследован уровень ингибитора активатора плазминогена-1. Известно, что ИАП-1, являющийся сериновым ингибитором протеаз и основным регулятором фибринолитической системы, участвует в развитии сочетанных с НАЖБП нарушений: сердечно-сосудистых и атеросклеротических. Повышение содержания ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, СД2 и НАЖБП, а его высокий уровень является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ.

В нашей работе получена более высокая концентрация ИАП-1 у больных НАЖБП, по сравнению с нормальными значениями: $98,2 [39,8; 163,0]$ vs $56,9 [52,1; 21,1]$ Ед/мл, $p = 0,002$, причем уровни ИАП-1 выше у обследованных с НАСГ, чем со стеатозом печени: $101,5 [39,8; 145,2]$ vs $88,4 [61,6; 163]$. Значимых корреляций уровня ИАП-1 с морфологическими изменениями в печени при НАЖБП не выявлено. Таким образом, высокий уровень ИАП-1 у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП может свидетельствовать о значительном риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. Морфологически НАЖБП была подтверждена у 95,2% обследованных с абдоминальным ожирением.
2. Кардиометаболические маркеры риска отмечаются у абсолютного большинства обследованных с неалкогольной жировой болезнью печени: дислипидемию имели 96,6% пациентов, инсулинорезистентность – 89,8%; нарушения углеводного обмена – 81,4%, причем, как правило, они носили сочетанный характер и нарастали по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП.
3. Повышение активности трансаминаз печени отмечается чаще у обследованных с неалкогольным стеа-

- то гепатитом, однако нормальные показатели трансаминаз (АЛТ у 29,4% и АСТ у 62,75% обследованных с НАСГ) не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений в печени.
4. Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени имели значимое снижение уровня адипонектина, усугублявшееся по мере прогрессирования НАЖБП.
 5. Неалкогольная жировая болезнь печени, в особенности НАСГ, ассоциирована с хроническим сосудистым воспалением, что проявляется значимым повышением концентрации СРБ.
 6. Высокий уровень ИАП-1 у пациентов с абдоминальным ожирением и НАЖБП может свидетельствовать о значительном риске развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. М.: ООО «Издательский дом М-Вести», 2009.
2. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. Российские Медицинские Вести 2010;XV(1):41–6.
3. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2006;XVI(4):65–78.
4. Browning J., Szczepaniak L., Dobbins R., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology 2004;40:1387–95.
5. Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E., Gambino R., Cassader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia 2005;48:634–42.
6. Cnop M., Havel P., Utzschneider K. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia 2003;46:459–69.
7. Dowman J.K., Tomlinson J.W., Newsome P.N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. QJM: 2010;103(2):71–83.
8. Fassio E., Alvarez E., Dominguez N. Natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of liver biopsies. Hepatology 2004;40:820–6.
9. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W., Ferrell L.D., Liu Y.C., Torbenson M.S., Unalp-Arida A., Yeh M., McCullough A.J., Sanyal A.J. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005 Jun;41(6):1313–21.
10. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis 2008;28(4):339–50.
11. Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A., Bianchi G., Bugianesi E., McCullough A., Forlani G., Melchionda N. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. Am. J. Med 1999;107(5):450–5.
12. Mazhar S., Shieh-morteza M., Sirlin C. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7(2):135–40.
13. Milner K., Van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009;49(6):1926–34.
14. Mofrad P., Contos M., Haque M. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003;37:1286–92.
15. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. Obesity Reviews 2010;11(6):430–45.
16. Schwenzer N., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. J Hepatol 2009;51(3):433–45.
17. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. Endocrine Reviews 2008;29(7):939–60.
18. Tilg H., Diehl A., Li Z., Lin H., Yang S. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut 2005;54:303–6.
19. Tobari M., Hashimoto E. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advances and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. Intern Med 2009;48(10):739–46.

Комшилова К.А.	научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: komshilovaksenia@rambler.ru
Трошина Е.А.	профессор, д.м.н., зав. отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: troshina@inbox.ru
Бутрова С.А.	к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России E-mail: butrova42@mail.ru
Богомолов П.О.	зав. гепатологическим отделением Московского областного гепатологического центра при научно-исследовательском клиническом институте (МНИКИ) им. М.Ф. Владимирского.
Князева А.П.	ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России