

Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением

Н. Л. Денисов¹, В. Б. Гриневич¹, Е. В. Чернецова²,
Ю. А. Кравчук¹, К. В. Ивашкин³

¹Вторая кафедра (терапии усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity

N.L. Denisov¹, V.B. Grinevich¹, Ye.V. Chernetsova², Yu.A. Kravchuk¹, K.V. Ivashkin³

¹ Chair of internal diseases, postgraduate medical education course No 2, Kirov military medical academy, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg Municipal health care institution «Municipal hospital No 15», St. Petersburg, Russian Federation

³ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель исследования. Определить характер изменений сосудистой стенки общих сонных артерий для оценки риска развития ранних проявлений атеросклеротического поражения сосудистого русла у пациентов с абдоминальным ожирением (АО) и различными формами неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Aim of investigation. To study the vascular wall changes of common carotid artery and internal carotid arteries in patients with abdominal obesity (AO) and different forms of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Material and methods. The study involved 60 patients with AO (waist circumference ≥ 80 cm in women and ≥ 94 cm in men) and NAFLD who provided written

Денисов Николай Львович — доктор медицинских наук, профессор второй кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, заведующий центральным приемным отделением СПб ГБУЗ «Городская больница № 15», Санкт-Петербург

Denisov Nicholay L. — MD, professor of the department of the second therapy (Advanced Medical) Military Medical Academy named after Kirov, head of the central admission department in City Hospital N15. Contact information: denisov_nikolay@list.ru; St. Petersburg, Avangardnaya str., 4

Гриневич Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий второй кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Чернецова Екатерина Владимировна — врач-терапевт центрального приемного отделения СПб ГБУЗ «Городская больница № 15». Контактная информация: katemed@list.ru; Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 4

Chernetsova Ekaterina V. — physician practitioner of the central admission department in City Hospital N15. Contact information: katemed@list.ru; St. Petersburg, Avangardnaya str., 4

Кравчук Юрий Алексеевич — кандидат медицинских наук, профессор второй кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ивашкин Константин Владимирович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Поступила: 30.11.2016 / Received: 30.11.2016

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с АО (окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин) и с НАЖБП, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Возраст обследованных от 18 до 59 лет. Осуществлялись сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определялись антропометрические параметры. Проводился необходимый комплекс лабораторных и инструментальных исследований согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП 2015 года. Выраженность патологических изменений в печеночной ткани (стеатоза и фиброза) оценивали с помощью неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин (лаборатория Biopredictive, Франция). Толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ ОСА) измеряли по стандартной методике на аппарате Voluson 730 Expert, оснащенном линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное увеличение ТКИМ ОСА более 0,86 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная). В дальнейшем проведен сравнительный и корреляционный анализ полученных данных.

Результаты. Выявлена взаимозависимость между наличием НАЖБП, начальными проявлениями атеросклероза и инсулинорезистентностью. Установленный ранжированный ряд прогностических факторов, связанных со степенью изменений стенки каротидных артерий, делает возможным построение оценки индивидуального риска развития атеросклероза у пациентов с АО и различными формами НАЖБП.

Выводы. Значение полученных результатов заключается в необходимости более тщательного обследования пациентов с НАЖБП для оценки развития не только патологии печени, но и сердечно-сосудистых заболеваний.

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

informed consent to participate in the study. The age of the patient ranged from 18 to 59 years. Patients' symptoms, past history, were evaluated to exclude alcoholic or drug-induced liver disease, anthropometric parameters were studied. All patients underwent a complex of laboratory and instrumental tests required by the Russian guidelines for diagnosis and treatment of NAFLD (2015). Severity of pathological changes in the liver tissue (fibrosis and steatosis) was assessed by non-invasive Steatoskrin diagnostic method (Biopredictive laboratory, France). Measurement of the intima-media complex thickness of the common carotid artery (IMT CCA) was performed by standard procedures at Voluson 730 Expert device, equipped with 7,5 MHz linear phased array transducer. The presence of early atherosclerotic markers was evaluated by local thickening of the IMT CCA over 0.86 mm in any point of the carotid artery (IMT CCA max). The data were processed by comparative and correlation analysis.

Results. The relationship between the presence of NAFLD, initial manifestations of atherosclerosis and insulin resistance was established. This resulted in the rank of prognostic factors based on severity of carotid artery changes, making it possible to conclude individual atherosclerotic risk score for AD and different forms of NAFLD.

Conclusion. The results of the study require more profound examination of patients with NAFLD to evaluate both liver and cardiovascular diseases risk.

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

Для цитирования: Денисов Н.Л., Гриневиц В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А., Ивашкин К.В. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(1):62-71
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71

For citation: Denisov N.L., Grinevich V.B., Chernetsova Ye.V., Kravchuk Yu.A., Ivashkin K.V. The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(1):62-71 (In Russ.)
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-62-71

В последнее десятилетие представления о неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) претерпели заметные изменения. Сегодня НАЖБП рассматривается не только как заболевание, но и как нозологическая форма, напрямую связанная с прогрессированием *сердечно-сосудистых заболеваний* (ССЗ), хронической болезни почек, развитием *сахарного диабета 2-го типа* (СД 2) [16, 17]. Более того, активно обсуждается гипотеза о том, что НАЖБП является не

просто маркером, но и фактором риска развития ССЗ [13, 22]. Вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама потенцирует метаболические нарушения и *инсулинорезистентность* (ИР) [1–3]. Было показано, что в печени при жировом гепатозе нарушается утилизация инсулина и глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и *триглицеридов* (ТГ). Это способствует развитию нарушений углеводного и липид-

ного обмена, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [4, 12, 19]. Результаты работ А. L. Frascanzani и соавт., G. Sebastiani и соавт. свидетельствуют в пользу того, что признаки коронарного атеросклероза, кальцификация аортальной клапана, а также, эндотелиальная дисфункция коррелируют с тяжестью морфологических изменений в печени [10, 19]. Кроме того, в некоторых научных исследованиях установлена высокая частота встречаемости коронарного атеросклероза у пациентов с НАЖБП [19, 22].

Особый интерес вызвали итоги работ М. К. Lee и соавт. [15], D. H. Sinn и соавт. [21], K. Jacobs и соавт. [14] по результатам большого популяционного исследования с использованием мульти-спиральной компьютерной томографии и оценки кальциевого индекса (КИ >0). Из числа участвовавших в исследовании (21 335 практически здоровых лиц, средний возраст 41 год) у 2385 (11,2%) были выявлены признаки субклинического атеросклероза. Высокий КИ отмечен также и у пациентов с *абдоминальным ожирением* (АО) [14, 21]. После корректировки показателей по возрасту, наличию СД, артериальной гипертензии, курению и низкой физической активности было показано, что только присутствие НАЖБП (по данным ультразвукового исследования) является независимым маркером субклинического атеросклероза, верифицированного по величине КИ. Пациенты с диагностированной НАЖБП имели более высокую распространенность *ишемической болезни сердца* (ИБС) [21]. По результатам коронарной ангиографии степень стеноза артерий сердца в большей мере коррелирует с проявлениями НАЖБП [18, 21], чем с известными факторами риска развития ИБС [20].

Мета-анализ 7 исследований, включивших около 3500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диагностируемая с помощью ультразвукового исследования, находится в высокой коррелятивной взаимосвязи с увеличением *толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии* (ТКИМ ОСА) и распространенностью атеросклеротических бляшек [10, 15], а также с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [15].

В исследовании G. Targher установлено, что изменения ТКИМ ОСА возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного по данным пункционной биопсии *стеатоза печени* (СП) и возрастают по мере прогрессирования морфологических изменений при НАЖБП независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска и инсулинорезистентности. Помимо этого, у таких пациентов отмечено изменение жесткостных свойств сосудов [11, 22].

В исследовании, включившем 4867 пациентов, показано, что присутствие НАЖБП, диагностированной по результатам неинвазивной оценки (расчет индексов стеатоза и фиброза), сопровождалось

увеличением скорости пульсовой волны, коррелирующей с индексом *фиброза печени* (ФП) NFS независимо от наличия *нарушения толерантности к глюкозе* (НТГ) и СД 2 [17].

Большое количество исследований посвящено взаимосвязи между НАЖБП и изменениями структурно-функционального состояния сердца. Продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП выявляются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка [15], и прежде всего диастолической дисфункции, а по данным магнитно-резонансной спектроскопии с фосфором-31 обнаруживаются нарушения энергетического метаболизма миокарда [7]. Показано, что у пациентов с НАЖБП значимо выше степень гипертрофии левого желудочка [13]. Кроме того, у этих больных уровень активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) выступил в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений [5, 7, 12].

По мнению некоторых авторов, к возможным механизмам, лежащим в основе формирования кардиальных осложнений при НАЖБП, можно отнести атерогенную дислипидемию, которая выявляется у 20–80% больных, и хроническое системное воспаление [8]. Следует отметить, что ИР — основной фактор развития НАЖБП — является самостоятельным фактором риска ССЗ. Высказано предположение и о многокомпонентном характере взаимосвязи между НАЖБП, АО и ИР [18]. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как самостоятельный, независимый дополнительный фактор риска развития атеросклероза. Очевидно, что исследования, посвященные уточнению характера взаимосвязи между НАЖБП и ранними проявлениями атеросклеротического поражения сосудистой стенки относятся к актуальным.

Цель работы состояла в изучении изменений сосудистой стенки общих и внутренних сонных артерий у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами НАЖБП.

Материал и методы исследования

В исследование включено 60 пациентов с АО — $30 < \text{ИМТ} < 40 \text{ кг/м}^2$, *окружность талии* (ОТ) ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин — и с НАЖБП, диагностированной по данным ультразвукового исследования. Возраст обследованных от 18 до 59 лет. У всех пациентов отсутствовали какие-либо клинические проявления патологии печени. Критерии исключения из исследования: СД, ИМТ $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ и вторичное ожирение, тяжелые соматические и психические заболевания, злоупотребление алкоголем, использование гепатотоксичных препаратов, вирусные гепатиты, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

В ходе исследования осуществлялся сбор жалоб, анамнеза, определялись антропометрические параметры (рост, масса тела, ОТ, ИМТ). Характер патологических изменений в печеночной ткани (стеатоза, фиброза) определялся с помощью неинвазивного метода диагностики Стеатоскрин, который применялся у всех включенных в исследование пациентов (лаборатория Biopredictive, Франция). Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания. Определялись следующие показатели: гаптоглобин, альфа2-макроглобулин, *аланинаминотрансфераза* (АлАТ), *аспартатамино-трансфераза* (АсАТ), общий билирубин, *общий холестерин* (ОХ), аполипопротеин А1, ГГТП, глюкоза, ТГ. Выполнялся биохимический анализ с целью выявления синдрома цитолиза, нарушений углеводного и липидного обмена, исследовался уровень инсулина крови.

Содержание липидов, глюкозы и активность трансаминаз печени определялись на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi-912 («Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария). При уровне глюкозы плазмы натощак от 5,6 до 6,9 ммоль/л диагностировалась повышенная гликемия натощак, при величине $>11,1$ ммоль/л верифицировался СД.

Определение уровня инсулина проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Liaison («DiaSorin», Италия). Референтные значения: 3,21–16,32 Ед/л. Расчетный показатель ИР – индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance) рассчитывался по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) \times инсулин натощак (Ед/л) / 22,5. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе НОМА $\geq 2,7$.

Измерение ТКИМ ОСА проводили по стандартной методике на аппарате Voluson 730 Expert, оснащенный линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Исследование ОСА осуществляли 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 увеличение ТКИМ ОСА $>0,86$ мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная).

Всем пациентам было проведено ультразвуковое исследование печени. УЗИ органов брюшной полости выполнялось на аппарате Logiq 7 («General Electric», США) мультисекторным конвексным датчиком (2–5,5 МГц). Для серошкального изображения использовалась карта серого «L», для гармоничного – «V». Оценивались следующие ультразвуковые признаки СП: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка, а также морфометрические показатели печени: переднезадний размер, кра-

ниокаудальный размер долей печени, косовертикальный размер по общепринятой в эхографии методике [6].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета «Statistica», Ver.6.1 от компании «StatSoft» и программы Microsoft XL. Для оценки различия количественных показателей использовали дисперсионный анализ и *t*-критерий Стьюдента. Данные представлены в виде значений медиан, интерквартильных интервалов и частотных показателей. Для оценки взаимосвязи изучаемых признаков применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при уровне вероятности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В зависимости от наличия или отсутствия цитолитического синдрома все пациенты были разделены на две группы: группа *стеатоза печени* – 29 (48%) обследованных и группа *стеатогепатита* (активность трансаминаз превышала норму более чем в 2 раза) – 31 (52%) обследованный (рис. 1). В нашей работе у большинства обследованных пациентов с АО (52%) установлен *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), что превышает результаты, полученные в исследованиях по распространенности клинических форм НАЖБП при ожирении [2, 11]. По литературным данным, распространенность НАСГ среди рассматриваемой категории больных составляет 18,5–26%, однако в эти работы включались пациенты с различными типами ожирения, тогда как в нашем исследовании наблюдались пациенты только с АО, для которых можно полагать более высокую частоту НАСГ [18, 21].

Возрастные характеристики и гендерный состав всех обследуемых больных представлен в табл. 1.

Пациентам обеих групп выполнено исследование по методу Стеатоскрин, по результатам кото-

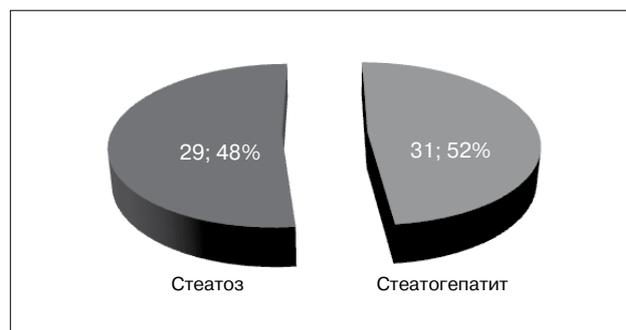


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от наличия или отсутствия цитолитического синдрома
Fig. 1. Patients distribution in relation to the presence or absence of cytolytical syndrome

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту и полу в исследуемых группах

Показатель	Стеатоз (n=29)		Стеатогепатит (n=31)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Количество наблюдений, абс. число (%)	13 (45)	16 (55)	15 (48)	16 (52)
Средний возраст, лет	50,6 (36–59)	46,5 (32–56)	44,3 (18–59)	50,0 (43–59)

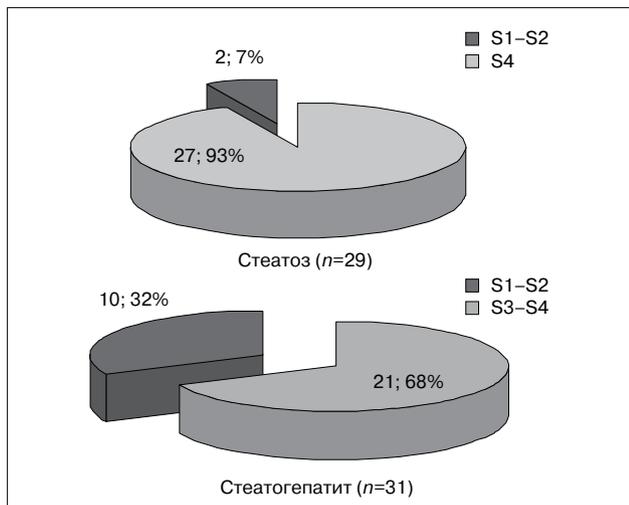


Рис. 2. Распределение пациентов с различными формами НАЖБП в зависимости от характера и выраженности патологических изменений в печени

Примечания: S1–S2 – уровни 1 и 2 патологических изменений в печени по шкале Стеатоскрин, которые соответствуют выраженному СП (>5%), выраженный ФП отсутствует; S3–S4 – уровни 3 и 4, интерпретируемые соответственно как тяжелый ФП при отсутствии выраженного СП и выраженный стеатоз [6, 17].

Fig. 2. Distribution of patients with various forms of NAFLD according to the type and severity of pathological changes in the liver

Notes: S1–S2 – first and second grades of pathological liver changes according to SteatoScreen scale which correspond to severe LS (>5%), severe LF is absent; S3–S4 – third and fourth grades corresponding to severe FP in the absence of severe LS and severe steatofibrosis [6, 17].

рого каждая из групп была разделена на две подгруппы (рис. 2).

По результатам исследования по Стеатоскрину в группе стеатоза у 93% больных (27 человек) был установлен СП 1-го и 2-го уровней. Выраженные фиброзные изменения в печени на фоне стеатоза выявлены у 7% (2 пациента). В группе обследованных с НАСГ у 68% (21 человек) был подтвержден СП уровней 1 и 2 и у 32% (10 человек) – тяжелый фиброз уровней 3 и 4.

Средний возраст лиц, включенных в исследование, равнялся 44,8±2,6 года. Масса тела больных в группе СП составила в среднем 102,0 [81,6; 130,4] кг для мужчин и 96,2 [78,3; 119,6] кг для женщин, в группе НАСГ – 93,5 [70,3; 125,5] кг и 89,4 [67,3; 112,4] кг соответственно. Средние значения ИМТ для мужчин в группе стеатоза

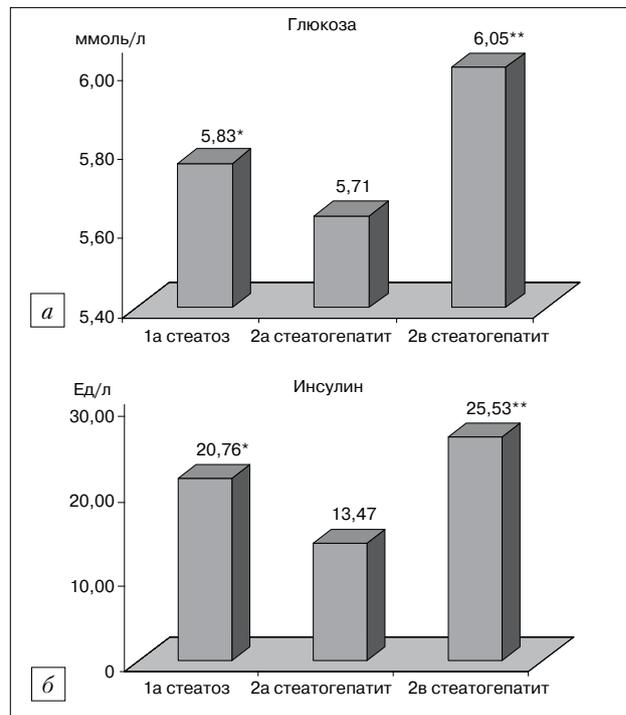


Рис. 3. Средние уровни глюкозы и инсулина крови у пациентов с различными уровнями патологических изменений в печеночной ткани (по данным Стеатоскрин) при различных формах НАЖБП

Примечания: 1а и 2а – группы больных с уровнями 1 и 2 патологических изменений в печени по шкале Стеатоскрин; 2в – группа пациентов с уровнями 3 и 4 с фиброзом и стеатозом соответственно. *p<0,001; **p=0,006

Fig. 3. The mean serum levels of glucose and insulin at various pathological liver tissue changes (as assessed by SteatoScreen) into various forms of NAFLD

Notes: 1a and 2a – groups of patients with the first and second grades of pathological liver changes according to SteatoScreen scale; 2b – group of patients with third and fourth grade of fibrosis and steatofibrosis respectively. *p<0,001; **p=0,006

были 31,7 [28,4; 35,8] и 32,1 [30,3; 37,6] кг/м² для женщин, в группе НАСГ – 33,2 [28,3; 37,9] и 34,6 [29,1; 39,8] кг/м². Средние значения ОТ для мужчин в группе стеатоза составили соответственно 96,96 [86; 123] см и 103,71 [85; 133] см для женщин, в группе с НАСГ – 101,3 [88,1; 136] см и 105,7 [87,2; 128,5] см.

У пациентов с СП средние уровни глюкозы крови натощак (рис. 3а) и инсулина (рис. 3б)

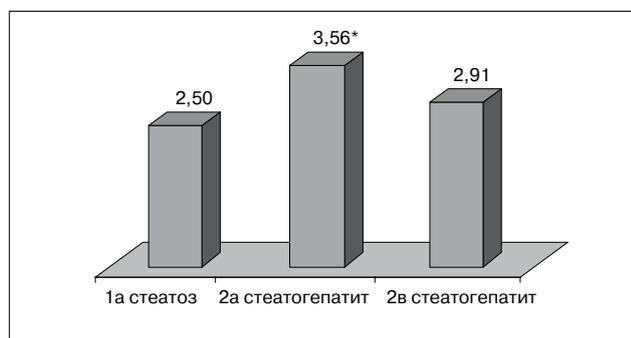


Рис. 4. Индекс НОМА-IR у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,001$

Fig. 4. HOMA-IR index at the various forms of NAFLD

* $p < 0,001$

были достоверно ниже, чем в группе НАСГ ($p < 0,001$), причем данные показатели у больных с более выраженными патологическими изменениями в печеночной ткани значимо превышали таковые в подгруппах с более низкими уровнями изменений в печени по шкале Стеатоскрин (р=0,006).

Индекс НОМА-IR, указывающий на чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с имеющимися изменениями в печени, характеризующимися только стеатозом, при НАСГ имел достоверно более высокие значения по сравнению с нормальным уровнем активности трансаминаз ($p < 0,001$) – рис. 4.

Достоверно чаще отмечались изменения показателей липидного профиля у лиц с повышенной активностью трансаминаз. Так, уровни ОХ и ТГ были выше у этих больных, чем в первой группе (рис 5 а, в). Содержание *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) у всех пациентов с НАСГ значимо превышало показатели у больных со стеатозом (рис 5 б). В то же время уровень *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП) у всех пациентов с НАСГ был ниже, чем в группе стеатоза (рис. 6). Таким образом, у пациентов с НАСГ и более выраженными изменениями в печеночной ткани достоверно чаще наблюдались изменения показателей липидного профиля, превышающие пороговые уровни атерогенных фракций холестерина, чем у больных без цитолитического синдрома с патологическими изменениями в печени уровней 1 и 2 по шкале Стеатоскрин.

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКМ ОСА, были выявлены у большинства обследуемых больных (52%) и отличались между наблюдаемыми группами: средние значения ТКМ ОСА были достоверно выше у пациентов в обеих подгруппах стеатогепатита (рис. 7), чем при стеатозе. При этом у 51% пациентов с НАСГ локальное увеличение КИМ превышало пороговое значение (ТКИМ ОСА более 0,86 мм) про-

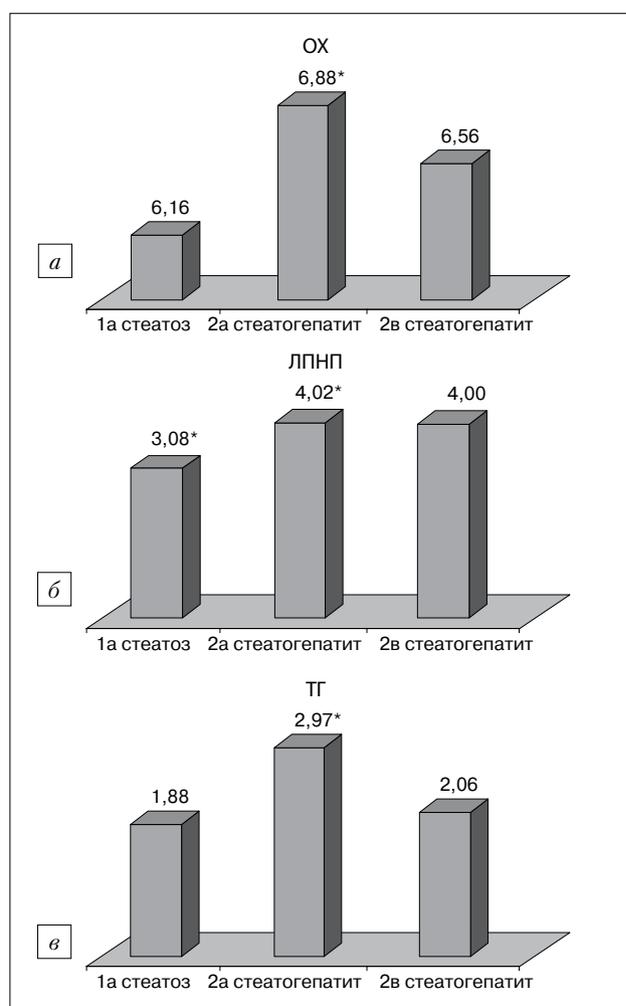


Рис. 5. Уровни ОХ (а), ЛПНП (б) и ТГ (в) у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,001$

Fig. 5. The levels of TC (a), LDLP (b) and TG (c) and various forms of NAFLD

* $p < 0,001$

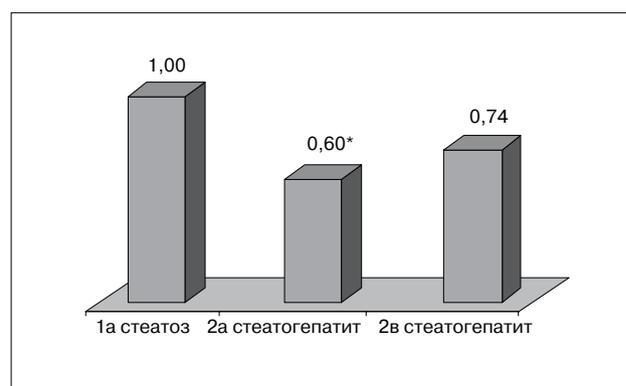


Рис. 6. Уровень ЛПВП у пациентов с различными формами НАЖБП

* $p < 0,005$

Fig. 6. The level of HDLP at various forms of NAFLD

* $p < 0,005$.

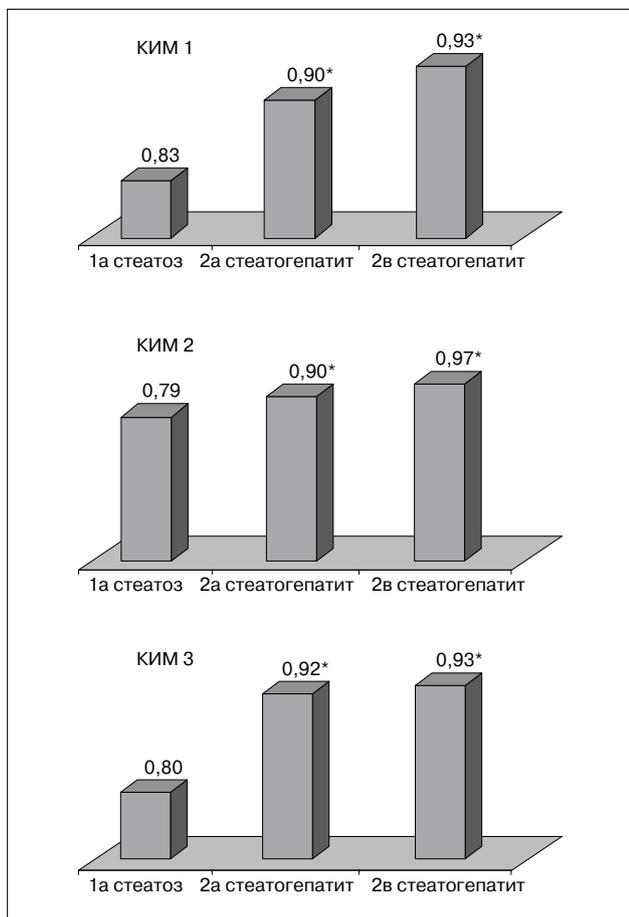


Рис. 7. Средние значения ТКИМ ОСА у пациентов с различными формами НАЖБП $p < 0,001$

Примечания: КИМ 1, КИМ 2, КИМ 3 – измерения ТКИМ ОСА на трех уровнях сосудистого русла в проксимальной, медиальной и дистальной точках на протяжении 1 см от бифуркации по задней стенке общей сонной артерии (как наиболее отдаленной от датчика).

Fig. 7. The mean values of IMT CCA and various forms of NAFLD

Notes: IM 1, IM 2, IM 3 – IMT measurement of CCA at three levels of vascular bed in proximal, medial and distal points 1 cm away from bifurcation at the posterior wall of common carotid artery (as the most distant from the probe) $p < 0.001$

тив 27% в группе стеатоза. У 16% всех обследуемых по результатам дуплексного сканирования каротидных артерий были зафиксированы нестабильные бляшки. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную взаимосвязь наличия нестабильных бляшек с тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин и выявлением жировой дистрофии печени по данным УЗИ печени (рис. 8).

В процессе проведения корреляционного анализа были выявлены также достоверные положительные взаимосвязи степени утолщения КИМ ОСА от индекса НОМА-IR ($r=0,5230$,

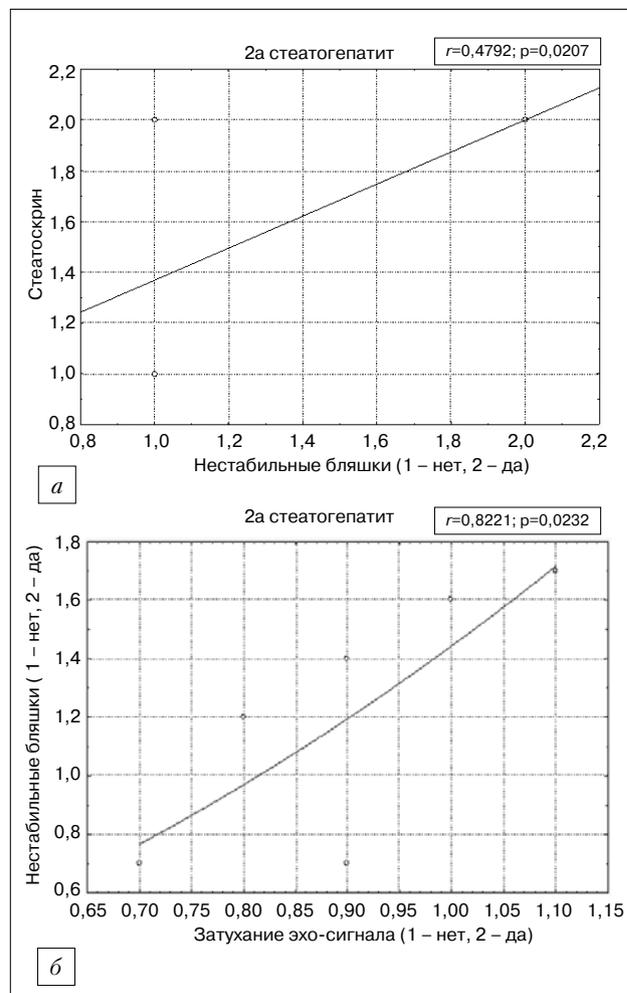


Рис. 8: *a* – взаимосвязь наличия нестабильных бляшек в каротидных артериях с тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин; *b* – взаимосвязь наличия нестабильных бляшек в каротидных артериях и жировой дистрофии по данным УЗИ

Fig. 8: *a* – interrelation of the presence of unstable plaques in carotid arteries with severity of liver tissue changes according to the SteatoScreen test; *b* – interrelation of the presence of unstable plaques in carotid arteries and fatty liver dystrophy according to US data

$p=0,0087$), индекса НОМА-IR от наличия жировой дистрофии печени ($r=0,4204$, $p=0,0458$) и увеличения ее размеров ($r=0,5155$, $p=0,0118$) по данным УЗИ в обеих группах.

Вероятным объяснением полученных взаимосвязей служит состояние ИР, в условиях которой печень становится мишенью для воздействия вторичных повреждающих факторов (окислительного стресса, провоспалительных цитокинов, кишечного эндотоксина), и сама становится источником для синтеза атерогенных фракций холестерина, поддерживает хроническое системное воспаление и усугубляет имеющиеся метаболические нарушения в организме. Об этом также могут сви-

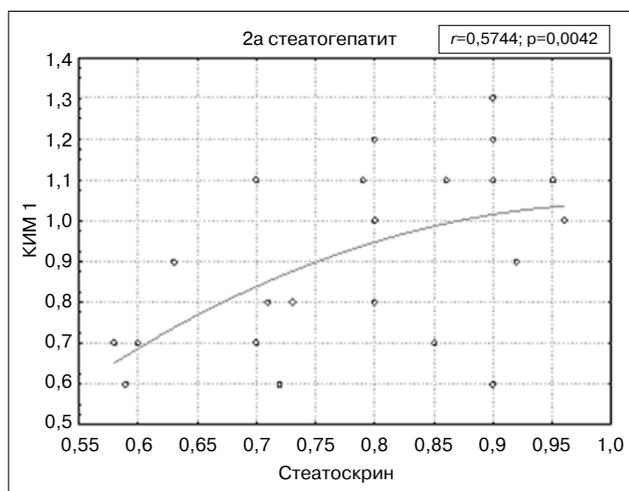


Рис. 9. Взаимосвязь локального утолщения КИМ ОСА с уровнями тяжести патологических изменений в печени по данным Стеатоскрин

Fig. 9. Interrelation of focal increase of IMT CSA was liver changes severity according to the SteatoScreen data

Степень локального утолщения КИМ ОСА также достоверно коррелировала с тяжестью изменений в печени (рис. 9).

Метод Стеатоскрин позволил выявить отчетливую взаимосвязь анализируемых показателей ИР, липидного обмена и степени патологических изменений в паренхиме печени при различных формах НАЖБП с ранними проявлениями атеросклеротического процесса. Проявления атеросклеротического поражения каротидных артерий у наблюдаемых больных были наиболее выражены при сочетании компонентов синдрома ИР. Основным результатом проведенного исследования можно считать получение ранжированного ряда прогностических факторов, ассоциирующихся со степенью изменения стенки каротидных артерий у изучаемых пациентов (табл. 2).

Материалы исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома ИР. Повышение уровня атерогенных фракций липидного профиля влияет на развитие

Таблица 2

Показатели многофакторного анализа, отражающие значимость метаболических факторов у пациентов с АО и различными формами НАЖБП

Фактор	Значимость	%	Достоверность (p)
КИМ ОСА	0,96	0,24	0,0001
ОТ, ИМТ	0,89	0,22	0,001
АлАТ, АсАТ	0,88	0,12	0,001; 0,01
Размеры печени	0,85	0,10	0,001
ЛПВП, инсулин	0,83	0,09; 0,08	0,001; 0,003
Шкала Стеатоскрин	0,81	0,07	0,004
Индекс НОМА-IR	0,81	0,06	0,01
ОХ, ТГ	0,75	0,05; 0,04	0,01; 0,001
Атеросклеротическая бляшка	0,71	0,03	0,01
Глюкоза	0,70	0,02	0,05
Затухание эхо-сигнала	0,70	0,01	0,04

детельствовать полученные у пациентов обеих групп положительные корреляции уровней гликемии натощак и инсулина с величиной утолщения КИМ ОСА ($r=0,5362$, $p=0,0083$ и $r=0,6486$, $p=0,0008$ соответственно), а также степенью тяжести изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин ($r=0,4079$, $p=0,0479$ и $r=0,4693$, $p=0,0239$ соответственно).

Обнаружена достоверно положительная взаимосвязь между содержанием ЛПНП и тяжестью патологических изменений в печеночной ткани по данным Стеатоскрин в обеих группах обследуемых ($r=0,5608$, $p=0,0054$ и $r=0,5188$, $p=0,0094$ соответственно). При этом взаимосвязь ЛПВП с тяжестью НАЖБП была отрицательной ($r= -0,4662$, $p=0,0216$).

жировой инфильтрации печени, которая, в свою очередь, способствует прогрессированию нарушений углеводного и липидного обмена в организме. НАЖБП становится одним из ранних предвестников развития атеросклероза.

Выводы

Наиболее выраженными метаболическими расстройствами, ассоциированными с НАЖБП у пациентов с АО, являются гипертриглицеридемия, нарушенная гликемия натощак и инсулинорезистентность.

У пациентов с НАЖБП наблюдается проатерогенный сывороточный липидный профиль, который включает низкий уровень ХС ЛПВП,

высокий уровень ТГ, мелких плотных частиц ЛПНП.

НАЖБП тесно взаимосвязана с метаболическими факторами риска и маркерами сердечно-сосудистых заболеваний, что может повышать опасность развития и прогрессирования кардиоваскулярных осложнений и позволяет рассматривать НАЖБП как предиктор этих заболеваний.

У большинства пациентов с НАЖБП (52%) выявлены признаки атеросклеротического пора-

жения сосудов в виде локального утолщения КИМ ОСА.

Имеется высокодостоверная взаимосвязь между атеросклеротическим поражением сосудистой стенки, прогрессированием НАЖБП (от жировой инфильтрации до стеатогепатита) и выраженностью патологических изменений в паренхиме печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Окружность талии и индекс массы тела у пациентов с абдоминальным ожирением и различными стадиями фибротических изменений в печеночной ткани при НАЖБП, определяемых с помощью неинвазивных методов диагностики — СтеатоСкрин. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Waist circumference and body mass index at abdominal capacity and various stages of liver fibrosis at NAFLDs defined by noninvasive SteatoScreen method. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
2. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Оценка взаимосвязи выраженности изменений в печени — стеатоза, фиброза, с метаболическими параметрами (общего холестерина, триглицеридов) у пациентов с абдоминальным ожирением и с различными формами НАЖБП. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Assessment of liver steatosis and fibrosis severity interrelations with metabolic parameters (total cholesterol, triglycerides) at abdominal obesity and various forms of NAFLD. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
3. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Оценка выраженности фиброза и стеатоза в печеночной ткани у пациентов с абдоминальным ожирением и различными формами НАЖБП. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):70. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Evaluation of liver fibrosis and steatosis at abdominal obesity and various forms of NAFLD. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26 (5, Suppl. 48):70].
4. Чернецова Е.В., Денисов Н.Л. Изучение зависимости уровней маркеров воспалительно-некротических изменений в печени и прогрессированием стадий НАЖБП у пациентов с абдоминальным ожирением с помощью неинвазивных методов диагностики — СтеатоСкрин. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26 (5, Прил. 48):69. [Chernetsova Ye.V., Denisov N.L. Interrelation of liver inflammatory and necrotic changes severity and progression stages of NAFLD at abdominal obesity by non-invasive diagnostic technique — SteatoScreen. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5, Suppl. 48):69].
5. Мохорт Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет: аспекты патогенеза, диагностики и лечения Мед новости 2012; 4:4-10. [Mokhort T.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. Med novosti 2012; 4:4-10].
6. Пальмер П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Медицина, 2000; 5:47-51. [Palmer P.E. Ultrasound diagnosis: Guide. M.: Meditsina, 2000; 5:47-51].
7. Печень и атеросклероз. XXI объединенная российская гастроэнтерологическая неделя. Сателлитный симпозиум компании PROMED. CS Praha. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2015; 25(4):41-51. [Liver and atherosclerosis. XXI United Russian gastroenterological week. PROMED CS Praha Satellite symposium. Effective pharmacotherapy. Gastroenterologiya 2015; 25(4):41-51].
8. Abenavoli L., Milic N., di Renzo L., Preveden T., Mitić-Stojanoska M., de Lorenzo A. Metabolic aspects of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016; 22(31):7006-16.
9. Athyros V.G., Tziomalos K., Katsiki N., Doumas M., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Low-fasting triglyceride levels are associated with non-invasive markers of advanced liver fibrosis among adults in the United States. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42(1):106-16.
10. Fracanzani A.L., Tiraboschi S., Pisano G., Consonni D., Baragetti A., Bertelli C., Norata D., Valenti L., Grigore L., Porzio M., Catapano A., Fargion S. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up. Atherosclerosis 2016; 246:208-13.
11. Golabi P., Sayiner M., Fazel Y., Koenig A., Henry L., Younossi Z.M. Simple biochemical parameters and a novel score correlate with absence of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Indian J Gastroenterol 2015; 34(4):281-5.
12. Grattagliano I., Ubaldi E., Napoli L., Marulli C.F., Nebiacolombo C., Cottone C., Portincasa P. Utility of noninvasive methods for the characterization of non-alcoholic liver steatosis in the family practice. The «VARES» Italian multicenter study. Ann Hepatol 2013; 12(1):70-7.
13. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease during the last three decades. World J Hepatol 2014; 12(6):894-900.
14. Jacobs K., Brouha S., Bettencourt R., Barrett-Connor E., Sirlin C., Loomba R. Association of non-alcoholic fatty liver disease with visceral adiposity but not coronary artery calcification in the elderly. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; 14(9):1337-44.
15. Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. Cardiovasc Diabetol 2015; 14(88):88.
16. Loffroy R., Terriat B., Jooste V., Robin I.,

- Brindisi M.C., Hillon P., Vergs B., Cercueil J.P., Petit J.M.* Liver fat content is negatively associated with atherosclerotic carotid plaque in type 2 diabetic patients. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5(6):792-8.
17. *Pais R., Rusu E., Zilisteanu D., Circumaru A., Micu L., Voiculescu M., Poynard T., Ratziu V.* Prognostic value of liver fibrosis and steatosis biomarkers in type-2 diabetes and dyslipidaemia. *World J Gastroenterol* 2014; 40(9):1081-93.
 18. *Privitera G., Spadaro L., Alagona C., Calanna S., Piro S., Rabuazzo A.M., Purrello F.* Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components. *Acta Diabetol* 2016; 53(3):449-59.
 19. *Sebastiani G., Alshaalan R., Wong P., Rubino M., Salman A., Metrakos P., Deschenes M., Ghali P.* Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21(22):6820-34.
 20. *Shukla A., Kapileswar S., Gogtay N., Joshi A., Dhore P., Shah C., Abraham P., Bhatia S.* Study of FibroTest and hyaluronic acid biological variation in healthy volunteers and comparison of serum hyaluronic acid biological variation between chronic liver diseases of different etiology and fibrotic stage using confidence intervals. *Clinbiochem* 2015; 48 (10-11):652.
 21. *Sinn D.H., Cho S.J., Gwak G.Y., Cho J., Gu S., Seong D., Kang D., Kim H., Yi B.K., Paik S.W.* Nonalcoholic fatty liver disease for identification of preclinical carotid atherosclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(3):2578.
 22. *Targher G., Bertolini L., Padovani R.* Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1325-30.