

Значение предикторов кардиоваскулярных нарушений у пациентов с абдоминальным ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени и различными компонентами метаболического синдрома

Л. А. Корноухова, зам. генерального директора по лабораторной диагностике¹

¹ЗАО «Северо-Западный центр доказательной медицины», г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Value of cardiovascular disorders' predictors in patients with abdominal obesity, nonalcoholic fatty liver disease and various metabolic syndrome components

L. A. Kornoukhova

North-Western Centre of Evidence-based Medicine Co., First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov; Saint Petersburg, Russia

Резюме

Изучение метаболического статуса 102 больных с абдоминальным ожирением (АО) на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) проведено с целью определения наиболее значимых предикторов кардио-васкулярных нарушений.

Артериальная гипертензия или прием антигипертензивных средств — основной критерий исключения. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании ультразвукового исследования печени, а также по индексам FibroMax и SteatoScreen (BioPredictive, Франция). Идентифицированы две группы: метаболически здоровый фенотип абдоминального ожирения (МЗФАО), составивший 20%, и метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения (МНЗФАО) — 80%.

Статистически значимые отличия разной степени выраженности ($p < 0,01$) между пациентами групп выявлены для показателей: общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, коэффициент накопления продуктов липидов LAP, индекс висцерального ожирения VAI, гомоцистеин. Выявление висцеральной жировой дисфункции по индексу VAI демонстрирует 12-кратное увеличение вероятности наличия МС у пациентов с абдоминальным ожирением (OR: 12,38; 95% ДИ: 4,55–33,74; $p < 0,0001$). Уровень VAI при АО для пациентов категории МЗФАО составляет $1,57 [\pm 0,8; \text{Me} \pm 99\% \text{ ДИ}]$ отн. ед., что достоверно ниже по сравнению с пациентами МНЗФАО $4,02 [\pm 2,1; \text{Me} \pm 99\% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p < 0,001$). Не выявлено связи индекса VAI с разными формами НАЖБП. Частота МС, не сопровождающегося увеличением артериального давления, выше у пациентов с фиброзом по сравнению со стеатозом (OR: 4,01; 95% ДИ: 1,14–14,69; $p < 0,05$). При сочетании АО и двух и более дополнительных факторов риска МС шансы выявления увеличения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (КИМ) в 11,5 раза выше, чем среди группы МЗФАО (OR: 11,5; 95% ДИ: 3,16–41,89; $p < 0,05$). Индекс VAI также демонстрирует высокую степень статистической значимости прогноза увеличения толщины КИМ (OR: 8,16; 95% ДИ: 2,85–23,35; $p < 0,00001$).

Среди прочих факторов кардиоваскулярных осложнений (общий холестерин, hsCRP, гомоцистеин, коэффициент аполипопротеин В / аполипопротеин А) связи с повышением толщины КИМ не выявлено; вероятно, на этапе отсутствия артериальной гипертензии данные факторы имеют меньшее значение. Результаты позволяют сделать вывод о наличии взаимосвязи абдоминального ожирения, маркеров системного воспаления с прогрессированием стадий НАЖБП и кардиоваскулярных нарушений.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, индекс висцерального ожирения, комплекс интима-медиа общей сонной артерии.

Summary

The study of the metabolic status of 102 patients with abdominal obesity (AO) in different stages of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) was performed to determine the most significant predictors of cardio-vascular disorders. Arterial hypertension or receiving antihypertensive funds is the main exclusion criterion. The diagnosis of NAFLD was established based on ultrasound examination of the liver, as well as on FibroMax and SteatoScreen indices (BioPredictive, France). Two groups were identified: amounting to 20% metabolically healthy phenotype of abdominal obesity (MHPAO) and amounting to 80% an unhealthy metabolic phenotype of abdominal obesity (UMPAO). Statistically significant differences of severity ($p < 0.01$) between the patients' groups were identified for indicators: total cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, ratio of accumulation of lipids LAP, an index of visceral obesity VAI, homocysteine. Identifying a visceral adipose dysfunction index VAI demonstrates a 12-fold increase in the likelihood of having MS in patients with abdominal obesity (OR: 12.38; 95% CI: 4.55–33.74; $p < 0.0001$). The level of VAI at AO for MHPAO patients is $1.57 [\pm 0.8; m \pm 99\% \text{ CI}]$ relative units, significantly lower compared to patients with UMPAO of $4.02 [\pm 2.1; m \pm 99\% \text{ CI}]$ relative units ($p < 0.001$). The connection between VAI index with different forms of NAFLD have not been identified. The frequency of MS not accompanied by an increase in blood pressure is higher in patients with fibrosis compared with steatosis ones (OR: 4.01; 95% CI: 1.14–14.69; $p < 0.05$). The combination of AO and two or more additional risk factors of MS the chances of detection of increase of the thickness of the intima-media complex of the common carotid artery (IMC) 11.5 times higher than among MHPAO group (OR: 11.5; 95% CI: 3.16–41.89; $p < 0.05$). The VAI index demonstrates a high degree of statistical significance of the forecast of increase in the thickness of IMC (OR: 8.16; 95% CI: 2.85–23.35; $p < 0.00001$). Among other factors of cardiovascular complications (total cholesterol, hs-CRP, homocysteine, apolipoprotein B to apolipoprotein A ratio), the correlation with the thickness of the IMC increasing have not been identified; probably at the stage of absence of hypertension, these factors are less important. The results allow us to conclude that there is a relationship of abdominal obesity, markers of systemic inflammation with the progression of the NAFLD stages and cardiovascular disorders.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity index, intima-media complex of common carotid artery.

Ожирение является мультидисциплинарной, широко распространенной проблемой. В Российской Федерации, по данным Крысановой В. С. и соавт. (2015) при оценке затрат государства на лечение и ведение пациентов с ожирением на примере трех основных социально значимых нозологий — острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острый инфаркт миокарда (ОИМ) и сахарный диабет второго типа (СД 2 типа) — экономическое бремя ожирения составило около 10,2 млрд рублей для ОНМК, 7,6 млрд для ОИМ, 346,3 млрд для СД второго типа, при этом использовался клинко-экономический анализ стоимости болезни (cost of illness, COI) с учетом популяционного риска развития ОНМК (15%), ОИМ (35%) и СД второго типа (85%) [16]. Все шире используется понятие метаболически здорового ожирения. Так, по данным исследования Sarah L. Appleton и соавт. (2015), только 4% метаболически здоровых лиц с ожирением имеют повышенный риск развития СД второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), при этом при ожирении с метаболическим синдромом (МС) риски возрастают до 14 и 11% соответственно [3]. Широко дискутируется выбор критериев ожирения: применение индекса массы тела или оценка абдоминального ожирения с использованием измерения окружности талии. А также не прекращается поиск более точных коэффициентов оценки висцерального ожирения, отражающих наличие факторов риска. Обсуждается информативность индекса висцерального ожирения (VAI) как эмпирической математической модели, связанной с полом пациента и основанной на простых антропометрических данных — индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), а также функциональных показателей (триглицериды [ТГ], холестерин липопротеиды высокой плотности [ЛПВП]), и показателей распределения жира и функции [1]. Эта модель, отражающая метаболическую дисфункцию жировой ткани, рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений МС. Коэффициент накопления продуктов липидов (LAP) — относительно новый маркер для измерения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) — является независимым предиктором сердечно-сосудистых событий при нормальном ИМТ [5].

Прямая визуализация субклинических атеросклеротических изменений, в том числе с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий является одним из подходов к оценке сердечно-сосудистого риска (ССР).

Целью исследования явилось изучение метаболического статуса на разных клинко-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением (АО) без артериальной гипертензии для верификации наиболее значимых предикторов кардиоваскулярных нарушений.

Материалы и методы

Обследованы 102 пациента с абдоминальным ожирением в возрасте от 18 до 68 лет с массой тела $88,5 \pm 5,7$; $Me \pm 99\%$ ДИ] кг, ИМТ — $30,8 \pm 1,8$; $Me \pm 99\%$ ДИ] $кг/м^2$, окружность талии (ОТ) — $98,0 \pm 3,4$; $Me \pm 99\%$

ДИ] см. У всех включенных в исследование подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин). С целью оценки изменений сосудистой стенки проводилось дуплексное сканирование каротидных артерий. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. Диагноз НАЖБП устанавливался на основании ультразвукового исследования печени, а также по индексам FibroMax и SteatoScreen коммерческого алгоритма, оценивающего степень поражения печени с учетом степени фиброза и стеатоза (BioPredictive, Франция). Критерии исключения: сахарный диабет первого и второго типов; артериальная гипертензия или прием гипотензивных препаратов, ишемическая болезнь сердца; врожденные нарушения липидного обмена; прием лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм глюкозы; заболевания почек, печени и желудочно-кишечного тракта, требующие лекарственной терапии; морбидное и вторичное ожирение; тяжелые соматические и психические заболевания; злоупотребление алкоголем; использование гепатотоксичных препаратов; вирусные гепатиты; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением всасывания.

Лабораторные исследования включали следующие показатели: АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ), инсулин, глюкозу, триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП), аполипопротеин А и В, гомоцистеин, высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP). Косвенный показатель инсулинорезистентности — индекс НОМА-IR рассчитывался по формуле Matthews (1985): $\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (Ед/л)} / 22,5$. Инсулинорезистентность диагностировалась при индексе $\text{НОМА} \geq 2,7$. Индекс Caro — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкМЕ/мл), при инсулинорезистентности индекс $< 0,33$ [14]. Индекс QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) рассчитывали по формуле A. Katz (2000): $\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{ГПН}) + \log(\text{ИПН})]$, где ИПН — инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл), ГПН — глюкоза плазмы натощак (мг/дл). Индекс $\text{QUICKI} < 0,33$ — маркер инсулинорезистентности [18]. Индекс Висцерального ожирения (VAI) получен по формулам, предложенным Amato et al. (2010) [3]: $\text{VAI}_{\text{мужчин}} = (\text{ОТ} / (36,58 + [1,89 \times \text{ИМТ}])) \times (\text{ТГ} / 0,81) \times (1,52 / \text{ЛПВП})$ и $\text{VAI}_{\text{женщин}} = (\text{ОТ} / (39,68 + [1,88 \times \text{ИМТ}])) \times (\text{ТГ} / 1,03) \times (1,31 / \text{ЛПВП})$. Коэффициент накопления продуктов липидов (LAP) получен по формулам, предложенным Kahn et al. (2005) [7]: $\text{LAP}_{\text{мужчин}} = (\text{ОТ [см]} - 65) \times (\text{концентрация триглицеридов [ммоль/л]})$ и $\text{LAP}_{\text{женщин}} = (\text{ОТ [см]} - 58) \times (\text{концентрация триглицеридов [ммоль/л]})$.

Статистический анализ результатов проводился с использованием статистического пакета Portable Statistica 8 (StatSoft, США) и программы Microsoft Excel. Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Выбор оценочного критерия зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин

Таблица 1
Характеристика пациентов с абдоминальным ожирением и неалкогольной жировой болезнью по метаболическому здоровью (Me $\pm$ 99 % ДИ)

Базовые характеристики	1. МЗФАО		2. МНФАО	
	Мужчины	женщины	Мужчины	женщины
Возраст, лет	38 ($\pm$ 15)	45 ($\pm$ 11)	48 ($\pm$ 8)	48 ($\pm$ 4)
ИМТ, кг/м ²	27,3 ($\pm$ 3,5)	30,3 ($\pm$ 4,4)	32,2 ($\pm$ 4)	31,1 ($\pm$ 2,3)
Вес, кг	89 ($\pm$ 11)	80 ($\pm$ 14)	102 ($\pm$ 13)	87 ($\pm$ 7)
Окружность талии, см	97,0 ($\pm$ 2,2)	96,5 ($\pm$ 5,7)	104,0 ($\pm$ 7,9)	96,0 ($\pm$ 5,2)
Средняя толщина комплекса интима-медиа (КИМ), мм	0,7 ($\pm$ 0,1)	0,8 ($\pm$ 0,1)	1,0 ($\pm$ 0,1) p1-2м = 0,02 < 0,05	0,9 ($\pm$ 0,2)
Лабораторные исследования				
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ($\pm$ 0,5)	5,1 ($\pm$ 0,5)	6,2 ($\pm$ 0,6)	5,7 ($\pm$ 0,7)
Холестерин общий, ммоль/л	4,6 ($\pm$ 1,2)	5,5 ($\pm$ 0,7)	7,1 ($\pm$ 0,7) p1-2м = 0,0001 < 0,001	6,6 ($\pm$ 0,5) p1-2ж = 0,001 < 0,005
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ($\pm$ 0,8)	1,4 ($\pm$ 0,6)	3,4 ($\pm$ 1,6) p1-2м = 0,001 < 0,005	2,7 ($\pm$ 0,3) p1-2ж < 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,4 ($\pm$ 0,3)	1,4 ($\pm$ 0,3)	0,6 ($\pm$ 0,2) p1-2м = 0,0006 < 0,001	0,9 ($\pm$ 0,1) p1-2ж = 0,002 < 0,01
ЛПНП, ммоль/л	2,3 ($\pm$ 0,7)	2,2 ($\pm$ 0,6)	4,0 ($\pm$ 0,6) p1-2м = 0,0004 < 0,001	4,0 ($\pm$ 0,4) p1-2ж < 0,001
АЛТ, Е/л	45,5 ($\pm$ 29,9)	29,5 ($\pm$ 29,9)	101,0 ($\pm$ 41,4) p1-2м = 0,02 < 0,05	45,0 ($\pm$ 17,4)
АСТ, Е/л	27,5 ($\pm$ 36,4)	32 ($\pm$ 25,7)	84,4 ($\pm$ 22,4)	38,0 ($\pm$ 16,1)
ГГТ, Е/л	51,6 ($\pm$ 28,8)	37,1 ($\pm$ 14,8)	71,4 ($\pm$ 50,5) p1-2м = 0,05	54,0 ($\pm$ 27,4)
Лабораторная оценка в ходе изучения				
Инсулин, мкМЕ/мл	6,5 ($\pm$ 2,1)	8,6 ($\pm$ 3,7)	19,1 ($\pm$ 11,8) p1-2м = 0,0002 < 0,001	10,8 ($\pm$ 2,8)
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,4 ($\pm$ 4)	7,8 ($\pm$ 3,1)	16,9 ($\pm$ 2,7) p1-2м = 0,009 < 0,01	14,1 ($\pm$ 3,0) p1-2ж = 0,009 < 0,01
hsCRP, мг/л	2,7 ($\pm$ 1,4)	1,9 ($\pm$ 1,2)	3,8 ($\pm$ 1,4) p1-2м = 0,006 < 0,01	3,0 ($\pm$ 0,9)
Аполипопротеин А, г/л	1,1 ($\pm$ 0,3)	1,2 ($\pm$ 0,2)	1,1 ($\pm$ 0,2)	1,0 ($\pm$ 0,1)
Аполипопротеин В, г/л	1,0 ($\pm$ 0,3)	1,1 ($\pm$ 0,2)	1,1 ($\pm$ 0,2)	1,0 ($\pm$ 0,1)
Коэффициент аполипопротеин В / аполипопротеин А	0,9 ($\pm$ 0,6)	0,8 ($\pm$ 0,3)	1,0 ($\pm$ 0,3)	0,9 ($\pm$ 0,6)
Расчетные индексы				
Индекс НОМА-IR	1,6 ($\pm$ 0,6)	2,3 ($\pm$ 7,4)	4,8 ($\pm$ 3,2) p1-2м = 0,0007 < 0,001	2,6 ($\pm$ 1,0)
Индекс Саго	0,8 ($\pm$ 0,2)	0,6 ($\pm$ 0,5)	0,3 ($\pm$ 0,1) p1-2м = 0,0006 < 0,001	0,5 ($\pm$ 0,2)
Коэффициент накопления продуктов липидов (LAP)	49,5 ($\pm$ 26,8)	50,3 ($\pm$ 25,4)	127,1 ($\pm$ 66,8) p1-2м < 0,0001	99,9 ($\pm$ 21,2) p1-2ж = 0,001 < 0,005
Индекс висцерального ожирения (VAI)	2,4 ($\pm$ 1,4)	1,5 ($\pm$ 0,8)	12,3 ($\pm$ 6,3) p1-2м = 0,0001 < 0,001	3,6 ($\pm$ 0,8) p1-2ж < 0,001
Оценка фиброза по SteatoScreen, отн. ед.	1,5 ($\pm$ 0,8)	2,0 ($\pm$ 0,8)	2,0 ($\pm$ 0,7)	2,0 ($\pm$ 0,4)
Оценка стеатоза по SteatoTest, отн. ед.	2,5 ($\pm$ 0,8)	2,0 ($\pm$ 0,9)	3,0 ($\pm$ 0,8)	3,0 ($\pm$ 0,4)
Количество МФР, ед.	0,5 ($\pm$ 0,6)	1,0 ($\pm$ 0,5)	3,0 ($\pm$ 0,5) p1-2м < 0,00001	3,0 ($\pm$ 0,3) p1-2ж < 0,001

проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна-Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных выполняли с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены

абсолютные числа и проценты в виде значений среднего и стандартного отклонений, медианы и 99-процентного доверительного интервала (99 % ДИ), значений p. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода корреляции Пирсона (в случае принадлежности распределения признака в группах параметрическому семейству) с последующим анализом

частных корреляций. В случае отличного от нормального распределения анализируемых признаков использовали методику ранговых корреляций Спирмена.

Результаты

При оценке метаболических факторов среди пациентов с абдоминальным ожирением идентифицированы две группы: метаболически здоровый фенотип абдоминального ожирения (МЗФАО), составивший 20 %, и метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения (МНЗФАО) — 80 %. Дополнительные факторы метаболического риска (МФР) учитывались согласно критериям, изложенным в Национальных клинических рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом (2013) [17]. Пациенты с менее чем с двумя МФР считались метаболически здоровыми, с двумя МФР или более определялись как метаболически нездоровые [6]. Результаты клинико-лабораторного обследования представлены в табл. 1.

Используя критерии Amato et al. [2], выявление висцеральной жировой дисфункции по индексу VAI демонстрирует 12-кратное увеличение вероятности наличия метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением (OR: 12,38; 95 % ДИ: 4,55–33,74; $p < 0,0001$). Необходимо обратить внимание, что уровень VAI при АО для пациентов категории МЗФАО достоверно ниже и составляет $1,57 [\pm 0,8; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. по сравнению с пациентами МНЗФАО $4,02 [\pm 2,1; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p < 0,001$). В зависимости от количества выявленных дополнительных факторов риска метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением выявлено закономерное нарастание уровня VAI:

- a) при отсутствии дополнительных факторов риска уровень составил $1,12 [\pm 0,31; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед.,
- b) при наличии одного МФР — $2,83 [\pm 0,93; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p_{0-1\text{МФР}} < 0,001$);
- c) двух — $2,41 [\pm 0,84; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p_{0-2\text{МФР}} < 0,0001$);
- d) трех — $4,56 [\pm 3,69; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p_{1-3\text{МФР}} < 0,001$; $p_{2-3\text{МФР}} < 0,001$). Отмечено, что увеличение на один дополнительный МФР, то есть с двух до трех МФР, статистически достоверно в 22 раза увеличивает вероятность наличия тяжелой степени висцеральной жировой дисфункции по критериям Amato et al. (Amato M. C., 2011): OR_{2-3МФР}: 21,86; 95 % ДИ: 5,06–94,43; $p_{2-3\text{МФР}} < 0,0001$, при этом увеличение с одного до двух МФР не демонстрирует такой зависимости (OR_{1-2МФР}: 0,78; 95 % ДИ: 0,16–3,79; $p_{1-2\text{МФР}} > 0,5$);
- e) четырех факторов — $4,43 [\pm 3,32; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед. ($p_{1-4\text{МФР}} < 0,01$; $p_{2-4\text{МФР}} < 0,01$).

Эти данные подтверждают целесообразность применения точки отсечения на уровне одной отн. ед. для метаболически здорового фенотипа, рекомендованные в Концепции новых национальных клинических рекомендаций по ожирению [19].

Учитывая, что в ряде исследований VAI изучался с точки зрения применения как клинического маркера развития некровоспалительного повреждения и фиброза

печени у пациентов с НАЖБП [9–13], мы также оценивали его с этой точки зрения. В нашем исследовании мы не выявили статистически достоверного увеличения значений индекса VAI у пациентов с разными формами НАЖБП: при стеатозе уровень VAI составил $3,44 [\pm 2,12; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед., у пациентов со стеатогепатитом — $3,78 [\pm 5,43; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед., с фиброзом — $3,98 [\pm 2,44; \text{Me} \pm 99 \% \text{ ДИ}]$ отн. ед., что опровергает мнение некоторых авторов, считающих VAI более точным предиктором прогрессирования поражения печени, чем другие методы неинвазивной оценки у пациентов с НАЖБП с повышенным риском ССЗ [9, 13].

Среди пациентов с метаболически здоровым ожирением стеатоз печени выявлен у 14 (70 %) человек, в равной пропорции выявлены стеатогепатит и фиброз у трех (15 %) пациентов соответственно. Столь низкий уровень распространенности метаболически здорового ожирения (9 %), сочетающийся с высокой долей стеатоза, свидетельствует об имеющихся популяционных отличиях пациентов с абдоминальным ожирением. Из 82 пациентов, относимых к МНЗФАО, у 22 (27 %) выявлены два дополнительных критерия МС, 40 (49 %) — три МФР, и у 20 (24 %) человек наблюдалось сочетание четырех дополнительных критериев. Из 82 пациентов, относимых к МНЗФАО, у 33 (32 %) обнаружен стеатоз, у 20 (24 %) стеатогепатит, и у 29 (44 %) человек наблюдалось фиброзное поражение печени. Выявлено достоверное четырехкратное увеличение частоты метаболического синдрома, не сопровождающегося увеличением артериального давления; у пациентов с фиброзом по сравнению со стадией стеатоза (OR: 4,01; 95 % ДИ: 1,14–14,69; $p < 0,05$), вероятно, наличие метаболического синдрома является одним из факторов риска фиброза печени.

Клинический предиктор, отражающий условия развития внутрисосудистого воспаления в сосудах — средняя толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонной артерии, увеличивающаяся при этом более 0,9 мм, характерен для 47 % пациентов с абдоминальным ожирением. Выявлена статистически значимая зависимость достоверного влияния метаболического синдрома на увеличение толщины КИМ ≥ 1 мм: при наличии абдоминального ожирения, а также двух и более дополнительных факторов риска МС шансы выявления увеличения толщины КИМ в 11,5 раза выше, чем среди пациентов с метаболически здоровым ожирением (OR: 11,5; 95 % ДИ: 3,16–41,89; $p < 0,05$) (табл. 2). Необходимо обратить внимание, что расчетный индекс, отражающий висцеральную жировую дисфункцию, определенный с помощью индекса VAI по критериям Amato et al. [2], также демонстрирует высокую степень статистической значимости прогноза увеличения толщины КИМ (OR: 8,16; 95 % ДИ: 2,85–23,35; $p < 0,00001$). При этом среди дополнительных МФР наибольшее значение имеют липопротеины низкой плотности, повышенный уровень которых имеет наибольшую степень значимости (OR: 4,31; 95 % ДИ: 1,76–10,57; $p = 0,0014 < 0,01$). Среди прочих факторов (общий холестерин, hsCRP, гомоцистеин, коэффициент АпоВ/АпоА) статистически значимых зависимостей по-

Таблица 2
Многофакторный анализ параметров метаболического синдрома

Критерий	Отношение шансов	p
Наличие более двух метаболических факторов риска	OR: 11,5 95% ДИ: 3,16–41,89	0,0002
Уровень глюкозы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л	OR: 2,1 95% ДИ: 0,89–4,96	0,0910
Триглицериды (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л	OR: 3,22 95% ДИ: 1,18–8,74	0,0220
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1 ммоль/л у мужчин и ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л у женщин	OR: 3,8 95% ДИ: 1,62–8,94	0,0022
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л	OR: 4,31 95% ДИ: 1,76–10,57	0,0014
Уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст. или прием антигипертензивных средств	Критерий исключения из исследования	
Холестерин общий $> 5,2$ ммоль/л	OR: 1,4 95% ДИ: 0,46–4,26	0,553
hsCRP > 3 мг/л	OR: 2,22 95% ДИ: 0,97–5,08	0,058
Гомоцистеин: отклонение от нормы	OR: 2,00 95% ДИ: 0,71–5,59	0,188
Коэффициент АпоВ/АпоА: отклонение от нормы	OR: 0,61 95% ДИ: 0,24–1,55	0,302
Выявленная висцеральная жировая дисфункция по индексу VAI	OR: 8,16 95% ДИ: 2,85–23,35	0,00001

вышения толщины КИМ не выявлено; вероятно, на этапе отсутствия артериальной гипертензии данные факторы имеют меньшее значение.

Результаты многофакторного анализа предикторов увеличения средней толщины комплекса интима-медиа у пациентов с абдоминальным ожирением и различными компонентами метаболического синдрома представлены в табл. 2.

Нами было выявлено недостоверное увеличение значений толщины КИМ с усилением патологических процессов в печени: при стеатозе печени пограничные значения толщины КИМ $0,8 (\pm 0,2; M \pm SD)$ мм, стеатогепатите — $0,9 (\pm 0,2; M \pm SD)$ мм, фиброзе — $1,0 (\pm 0,2; M \pm SD)$ мм, что не имеет связи со степенью ожирения: при ИМТ ≥ 30 кг/м² значения КИМ составили $0,9 (\pm 0,2; M \pm SD)$ мм. Увеличение КИМ среди пациентов с абдоминальным ожирением достоверно реже связано со стеатозом ($p = 0,02; < 0,05$), для остальных стадий НАЖБП различия недостоверны. Так, при стеатозе печени вероятность обнаружения КИМ ≥ 1 мм значительно ниже (в три раза), чем при фиброзе (OR: 0,34; 95 % ДИ: 0,13–0,85; $p < 0,05$), различий со стеатогепатитом не выявлено.

При оценке концентрации гомоцистеина в сыворотке крови и средней толщины комплекса интима-медиа (КИМ) только для больных со стеатогепатитом выявлена достоверная разница между повышением показателей гомоцистеина и КИМ: при КИМ_I $\leq 0,9$ мм уровень гомоцистеина соответствует $10,17 (\pm 4,47; M \pm SD)$ мкмоль/л, при КИМ_{II} ≥ 1 мм — $17,07 (\pm 1,79; M \pm SD)$ мкмоль/л ($p_{I-II} = 0,00056$). Это подтверждает данные, что неалкогольный стеатогепатит является сердечно-сосудистым фактором риска, связанным с повышенными уровнями

гомоцистеина, а толщина КИМ может быть использована как индикатор ранних атеросклеротических изменений, инициированных дислипидемией и окислительным стрессом, при этом высокий уровень гомоцистеина может быть следствием поражения печени [8]. Линейный регрессионный анализ данных гомоцистеина, индекса НОМА-IR, средней толщины комплекса интима-медиа (КИМ) демонстрирует достоверную ($p < 0,001$) корреляцию между переменными.

В качестве маркера хронического сосудистого воспаления, характерного для абдоминального ожирения, в исследовании московских ученых [15] оценивался уровень hsCRP, который у пациентов с НАЖБП составил $2,6 [0,3; 12,8; Me [25; 75]]$ против $3,1 [\pm 0,68; Me \pm 99\% ДИ]$ мг/л по нашим результатам. При этом у пациентов с НАСГ уровни hsCRP были значительно выше, чем у обследованных со стеатозом печени: $3,0 [0,6; 12,8; Me [25; 75]]$ против $1,58 [0,4; 4,8; Me [25; 75]]$ мг/л; $p = 0,003$ [15]. В нашем исследовании: $3,7 [\pm 1,9; Me \pm 99\% ДИ]$ против $2,6 [\pm 0,8; Me \pm 99\% ДИ]$; $p = 0,003; < 0,005$. Это соответствует литературным данным, по которым уровень hsCRP достоверно выше в группе со стеатогепатитом ($p < 0,001$), нежели при стеатозе [4]. Результаты нашего исследования подтверждают уже имеющиеся данные о взаимосвязи абдоминального ожирения, воспаления и инсулинорезистентности. Корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь hsCRP и индекса НОМА-IR ($r = 0,35; p = 0,012$), величина которой в нашем исследовании выше и отличается более высоким уровнем достоверности ($r = 0,43; p < 0,001$) [4].

Математический анализ для оценки взаимосвязей между маркерами кардиоваскулярных осложнений среди пациентов с абдоминальным ожирением без артери-

Таблица 3
Ассоциация факторов риска с концентрацией hsCRP по результатам линейной регрессии

Показатель	Значение	Ассоциация факторов риска с уровнем hsCRP	
		Коэффициент регрессии	95% ДИ
Индекс НОМА-IR, у.е.	2,90 ± 1,39	0,56; p = 0,0073; p < 0,01	0,16–0,96
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,36 ± 6,44	–0,003; p = 0,95	–0,12–0,12
Средняя толщина КИМ, мм	0,89 ± 0,19	1,77; p = 0,24	–1,21–4,68
Аполипопротеин А1, г/л	1,03 ± 0,24	0,23; p = 0,81	–1,70–2,17
Холестерин общий, ммоль/л	6,48 ± 1,29	0,24; p = 0,24	–0,17–0,65

Примечание: данные представлены как среднее и стандартное отклонение.

альной гипертензии позволил установить превышение нормативного уровня для hsCRP до уровня 3,14 [$\pm 2,14$; Me $\pm$ 99% ДИ] мг/л, индекса НОМА-IR — 2,90 [$\pm 1,39$; Me $\pm$ 99% ДИ] отн. ед. и общего холестерина — 6,48 [$\pm 1,29$; Me $\pm$ 99% ДИ] ммоль/л. При этом корреляционный анализ выявил достоверную взаимосвязь концентрации hsCRP и индекса НОМА-IR ($r = 0,43$; $p < 0,001$), средней толщины КИМ с общим холестерином ($r = 0,3$; $p < 0,01$ соответственно).

При проведении множественного линейного регрессионного анализа концентрации hsCRP с факторами риска сердечно-сосудистых осложнений первой линии контроля достоверные изменения уровня hsCRP ассоциировались только с индексом НОМА-IR ($p < 0,01$) (табл. 3).

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о наличии взаимосвязи абдоминального ожирения, маркеров системного воспаления с прогрессированием стадий неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых нарушений. Открытым для изучения вопросом является оценка состояния печени у пациентов с выраженным атеросклерозом и гипертонической болезнью, что поможет определить патогенетическое значение и приоритетность поражения органов-мишеней у пациентов с абдоминальным ожирением. Результатом станут совершенствование лабораторных, инструментальных методов обследования терапевтических больных, оптимизация применения лабораторных критериев для ранней диагностики поражений органов мишеней, определение диагностической информативности лабораторных тестов.

Список литературы

- Amato M. C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. 2010 г., 33, стр. 920–922.
- Amato M. C., Giordano C., Pitrone M., Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian. *Lipids in Health and Disease*. 2011 г., Т. 10, 183, стр. 1–8.
- Appleton S. L., Seaborn C. J., Visvanathan R. et al. Diabetes and cardiovascular disease outcomes in the metabolically healthy obese phenotype a cohort study. 2013 г., Т. 36, стр. 2388–2394.
- Cao Y., Li L. Relationship of non-alcoholic steatohepatitis with arterial endothelial function and atherosclerosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2014 г., Т. 22, 3, стр. 205–208.
- Hosseinpour F., Barzin M., Mirbolouk M., Abtahi H., Cheraghi L. Lipid accumulation product and incident cardiovascular events in a normal weight population: Tehran Lipid and Glucose Study. 2016 г., 23, стр. 2187–2193.
- Huang, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*. 2009 г., Т. 2, 5–6, стр. 231–237.
- Kahn, H. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. 2005 г., 5, стр. 26.
- Leach N. V., Dronca E., Vesa S. C., Sampelean D. P., Craciun E. C., Lupu M. et al. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med*. 2014 г., Т. 25, стр. 762–767.
- Li Y., Liu L., Wang B., Chen D. Letter: is visceral adiposity index a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease? 2013 г., Т. 37, 5, стр. 583.
- Li Y., Liu L., Wang B., Chen D. Simple steatosis is a more relevant source of serum inflammatory markers than omental adipose tissue. 2014 г., Т. 38, 1, стр. 46–54.
- Musso G., Cassader M., F. de Micheli, Rosina F., Orlandi F., Gambino R. Nonalcoholic steatohepatitis versus steatosis: adipose tissue insulin resistance and dysfunctional response to fat ingestion predict liver injury and altered glucose and lipoprotein metabolism. 2012 г., Т. 56, 3, стр. 933–942.
- Petta S., Amato M. C., Di Marco V. et al. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2012 г., Т. 35, 2, стр. 238–247.
- Vongsuvan H., George J., McLeod D., D. van der Poorten. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 2012 г., Т. 57, 2, стр. 392–398.
- Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. Москва: б.н., 2015.
- Комшилова К. А., Трошина Е. А., Бутрова С. А., Богомолов П. О., Князева А. П. Кардиометаболические факторы риска на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2012 г., Т. 3, стр. 20–25.
- Крысанова В. С., Журавлева М. В., Дралова О. В., Погачева О. А., Каменева Т. Р. Проблема ожирения и избыточной массы тела в Российской Федерации и ее фармакоэкономическая оценка. *Альманах клинической медицины*. 2015 г., Спецвыпуск 1 «Проблемы ожирения», стр. 36–41.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Национальные клинические рекомендации). Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии. 28.11.2013 г., стр. 1–43.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (Национальные клинические рекомендации): Министерство здравоохранения РФ Письмо от 10 июня 2015 г. N 15–4/10/2–2814, 2015.
- Шляхто Е. В., Недогада С. В., Конради А. О., Баранова Е. И., Фомин В. В., Вертин А. А., Чумакова Г. А. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016 г., 4, стр. 7–13.

