

Чеснокова Л.В.¹, Петров И.М.¹, Трошина И.А.¹, Петрова Ю.А.², Медведева И.В.¹

Биохимические маркеры высокого кардиоваскулярного риска, инсулинорезистентность и фиброз печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом

1 - государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень; 2 - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменский государственный нефтегазовый университет», г. Тюмень

Chesnokova L.V., Petrov I.M., Troshina I.A., Petrova Ju.A., Medvedeva I.V.

Biochemical markers of high cardiovascular risk, insulin resistance and liver fibrosis in patients with obesity and metabolic syndrome

Резюме

Увеличение количества людей с ожирением во всех экономически развитых странах мира, обуславливает рост интереса к проблеме НАЖБП, которая регистрируется у 20-40% взрослого населения и ассоциируется с увеличением риска ССЗ, что диктует необходимость изучения факторов взаимосвязанных интенсификацией процессов фиброзирование печени. Цель исследования. Изучить концентрацию биохимических маркеров высокого кардиоваскулярного риска у больных с ожирением и метаболическим синдромом, в зависимости от выраженности фиброза печени. Материалы и методы. Обследовано 129 больных с ожирением и метаболическим синдромом в возрасте от 27 до 59 лет (Me 44 года, Q1-38 Q3- 47 лет), которым проведена оценка взаимосвязи выраженности фиброза (Metavir) с концентрацией маркеров воспаления, параметрами углеводного и липидного обмена. Результаты. Установлено, что степень фиброза прямо взаимосвязана с концентрацией провоспалительных цитокинов, так наибольшее содержание TNF- α , IL-6 и PAI-1 отмечено у больных с F3-4. при этом уровень данных цитокинов значимо превышал параметры не только группы со стадией фиброза F 0 ($p < 0,05$) и F 1 ($p < 0,05$), но и пациентов с эластометрическими признаками фиброза F 2 ($p < 0,05$), составляя 414,4 (396,7-419) пг/мл, 21,2 (15,4-24,1) пг/мл и 235,5 (189,3-270) нг/мл, соответственно. При наличии фиброза печени, независимо от степени его выраженности, у пациентов без нарушений углеводного обмена в 2 раза чаще регистрируется инсулинорезистентность (индекс HOMA $> 2,7$), тогда как статистически значимой взаимосвязи фиброза с выраженностью атерогенных сдвигов липидного профиля не отмечается ($p > 0,05$). Выводы. Наличие фиброза печени является прогностическим критерием повышенной вероятности определения высокой концентрации биохимических маркеров высокого кардиоваскулярного риска (TNF- α , IL-6 и PAI-1), при отсутствии статистически значимых взаимосвязей с нарушениями липидного и углеводного обмена.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, провоспалительные цитокины, инсулинорезистентность, фиброз печени, НАЖБП

Summary

Obesity growth in all economically developed countries raises the interest to nonalcohol fatty liver disease (NAFLD), which is found in 20-40% of adults and associated with cardiovascular disease risk increase. This fact makes very important to study the processes that are associated with liver fibrosis intensity. Aim To investigate high cardiovascular risk biochemical markers in obese patients with metabolic syndrome in relation with liver fibrosis. Materials and methods We investigated 129 obese patients with metabolic syndrome aged from 27 to 59 years old (Me – 44 years, Q1 – 38, Q3 – 47) and estimated fibrosis intensity (Metavir) correlation with lipid and glucose metabolism parameters. Results We found that fibrosis intensity is directly correlated to pro inflammatory cytokines plasma concentration. Thus, the most TNF- α , IL-6 and PAI-1 plasma levels were detected in patients with F3-4 and were significantly higher not only compared to F0-patients ($p < 0,05$) and F1 – patients ($p < 0,05$), but also to F2 – patients ($p < 0,05$) making 414.4 (396.7-419) pg/ml, 21.2 (15.4-24.1) pg/ml and 235.5 (189.3-270) pg/ml respectively.

Patients with liver fibrosis, independently upon its intensity, who have no glucose metabolism disorders, are insulin resistant (HOMA index >2.7). Meanwhile, no significant correlation of fibrosis to atherogenic lipid disorders is found ($p > 0.05$). Conclusion Liver fibrosis is a prognostic criterion of elevated cardiovascular risk plasma biomarkers detection (TNF- α , IL-6 и PAI-1) with no significant correlation to glucose and lipid disorders.

Key words: obesity, metabolic syndrome, pro inflammatory cytokines, insulin resistance, liver fibrosis, NAFLD

Введение

На современном этапе неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) по праву считается одним из самых распространенных заболеваний печени, приводящим к снижению качества жизни, инвалидизации и росту показателей смертности. Последнее обстоятельство обусловлено высоким риском прогрессирования заболевания с развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2].

Рост интереса к данной проблеме обусловлен увеличением частоты ожирения среди населения развитых стран и последовавшим за этим ростом заболеваемости НАЖБП, распространенность которой в общей популяции составляет 20–40%, среди пациентов с метаболическим синдромом 58-74%, а при морбидном ожирении до 95-100% [3, 4].

Клиническая значимость выделения НАЖБП обусловлена взаимосвязью с генезом атеросклеротических поражений сосудов [5-7] и значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [8], что позволяет рассматривать НАЖБП независимым фактором риска ССЗ [5, 9]. Проведенные исследования показывают, что органы пищеварения и, в особенности, печень имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома (МС), выступая и как организмишь и как основной детерминант нарушения липидного и углеводного метаболизма, опосредуя формирование инсулинорезистентности [8, 10]. Таким образом, МС выступает в роли венознологической биохимической основы сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [11], однако изменения на уровне печени и кишечника, играющие пусковую роль в его патогенезе, до последнего времени практически не учитывались на уровне практического звена здравоохранения.

Цель работы - охарактеризовать уровень маркеров системного воспаления, ингибитора активатора плазминогена-1, параметры липидного и углеводного обмена у больных с ожирением в зависимости от выраженности метаболических нарушений и фиброза печени.

Материалы и методы

В работе использованы данные обследования 129 больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом в возрасте от 27 до 59 лет, обратившихся к эндокринологу в многопрофильную клинику ТюмГМА в 2010-2012 году. Среди обследованных больных доля мужчин составила 32,6% (42/129) и женщин – 67,4% (87/129).

Сформированы 4 группы: 1 группа - пациенты с ожирением (АО $n=35$): объем талии (ОТ) ≥ 80 см у жен-

щин, ≥ 94 см у мужчин; 2 группа пациентов с МС ($n=33$): АО в сочетании с 2-я из нижеперечисленных параметров: артериальная гипертензия АД $\geq 130/85$ мм.рт.ст.; повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, либо повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; 3 группа пациенты с МС в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО $n=30$): МС; нарушение гликемии натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 5,6$ - $6,1$ ммоль/л; и/или нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л); 4 группа - пациенты с МС и впервые выявленным СД 2 типа ($n=31$): глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л) и/или через 2 часа после нагрузки глюкозой $\geq 11,1$ ммоль/л. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольца сопоставимых по полу и возрасту со значением индекса массы тела (ИМТ) 18,5-24,9 кг/м².

Критерии исключения из исследования: возраст старше 60 лет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические, лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похудание, парентеральное питание более 2 недель; синдром мальабсорбции; описторхозная инвазия; отказ.

После формирования групп проведена оценка частоты и структуры поражений печени у больных с ожирением в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена. НАЖБП диагностировали на основании данных анамнеза, клинического, инструментального и лабораторного обследования. Определение стадии заболевания (жировой гепатоз - ЖГ или неалкогольный стеатогепатит - НАСГ) проводили на основании данных биохимического исследования крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП), результаты данных исследований представлены в таблице 1.

Установлено, что значения ИМТ в группах пациентов с МС имели сопоставимые значения независимо от нарушений углеводного обмена, тогда как максимальное соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) отмечены у больных с МС в сочетании с СД 2 типа, данный параметр статистически значимы выше как больных с АО ($p < 0,05$), МС без РНУО ($p < 0,05$), так и группы с ранними нарушениями углеводного обмена ($p < 0,05$).

Исследование уровня трансаминаз показало, что концентрация таких маркеров, как АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у пациентов с АО была статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно практически здоровых лиц, однако медианы данных параметров находились на уровне допустимых значений. На фоне этого у больных с МС содержание АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП превышало уровень аналогичных параметров, как практически здоровых лиц

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с метаболическим синдромом в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе Me (25-75 процентиль)

Параметры	Контрольная группа (n=32)	1 группа (n=35)	2 группа (n=33)	3 группа (n=30)	4 группа (n=31)
ИМТ, кг/м ²	21,9 (21,5-24,1)	32,8 * (29,7-35,7)	34,4 * (33,2-37,6)	34,6 * (32,4-38,4)	35,8 * (32,6-38,9)
ОТ/ОБ, Ед	0,79 (0,74-0,8)	1,10 *(1,05-1,16)	1,11 *(1,07-1,18)	1,08 *(1,02-1,16)	1,21* (1,17-1,28) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
САД, мм.рт.ст.	122,5 (115-130)	132,5 (125-140)	145 * (135-150) p ₁₋₃ <0,05	140 *(135-150) p ₁₋₃ <0,05	142,5* (140-160) p ₁₋₄ <0,05
ДАД мм.рт.ст	75 (72,5-80)	85 * (82,5-90)	87,5 * (80-90)	95* (90-100) p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05	95*, ** (92,5-102,5) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05
Креатинин, мкмоль/л	67,5 (59,7-72,5)	69,1 (58,8-71,9)	83,4 *(73,8-86,8) p ₁₋₃ <0,05	80,7 *(75,7-90,5) p ₁₋₃ <0,05	87,5 *(74,1-92,5) p ₁₋₄ <0,05
Билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,7-10,3)	12,4 (7,8-14,4)	13,4 *(8,9-15,6)	12,7 (9,3-14,6)	14,2 *(9,7-16,4)
АСТ, ЕД/л	18 (12,5-26)	26 * (17,4-30)	36* (27,5-47,5) p ₁₋₂ <0,05	38 * (34-50) p ₁₋₃ <0,05	48,5 * (42-58) p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ <0,05, p ₃₋₄ <0,05
АЛТ, ЕД/л	17,5 (13-24)	25 * (18-27)	42,5 * (20-57) p ₁₋₂ <0,05	42 * (25-52,5) p ₁₋₃ <0,05	49 * (34-60) p ₁₋₄ <0,05
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	150 (123-167)	201 * (186-240)*	236 * (198-261)	315 * (257-387) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	320 (286-400) *, ***, ***
ГТТП, ЕД/л	23 (18-26)	38 * (23-43)	42 * (28-51)	67* (39-75) p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ <0,05	59 * (40-70) p ₁₋₄ <0,05, p ₂₋₄ <0,05

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; p1-2, p1-3 p1-4 - по сравнению с 1-й группой, p2-3, p2-4 - по сравнению со 2-й группой, p3-4 по сравнению с 3 группой, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

(p<0,05), так и больных с АО (p<0,05). В целом, значения трансаминаз не превышали уровень рекомендованных значений более чем в 2 раза у 55 % всей группы. Суммарная частота регистрации повышения содержания трансаминаз более чем в 2 раза в 1-й группе составила 18%, во 2-й группе 36,7%, в 3-й группе 38,7% и у больных 4-й группы – около 50%.

Специальные методы исследования включали оценку концентрации маркеров системного воспаления – С-реактивного белка (СРБ-hs), фактора некроза опухолей-α (TNF-α), интерлейкина-6 (IL-6) и ингибитора активатора плазминогена 1 (РАI-1), данные исследования выполнены методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов BenderMedSystems. Определение липидного профиля - набор реагентов Vital Diagnostics SPb; триглицериды плазмы крови – ферментативный фотометрическим тестом с глицерол-3-фосфатоксидазой, количественное определение в плазме крови инсулина - иммуноферментный метод с использованием реактивов DRG.

Индекс HOMA-R (homeostasis model assessment – insulin resistance), отражающий печеночную инсулинорезистентность (ИР), рассчитывался по формуле Matthews D.R. и соавт. HOMA= инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) * глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5.

Ультразвуковыми критериями стеатоза (Asscivix V20 Prestige) являлись: дистальное затухание эхосиг-

нала; диффузная гиперэхогенность паренхимы печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками; нечеткость сосудистого рисунка.

Оценка стадии фиброза проведена по системе «METAVIR» (эластометрия - Fibroscan Echosens Франция): F0 - отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 - портальный фиброз в сочетании с множественными септами, без ложных долек, F4 – цирроз печени.

Протокол исследования представлен на рисунке 1. Работа выполнена с соблюдением требований Хельсинской декларации и этического комитета.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25-75 перцентиля – Me (Q1-Q3). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков различия установлены методом χ². Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез - 0,05.

Результаты и обсуждение

Ультразвуковые признаки НАЖБП отмечались у 95,4% пациентов (рисунок 2), межгрупповой анализ позволял установить, что в группах с РНУО и СД 2 типа

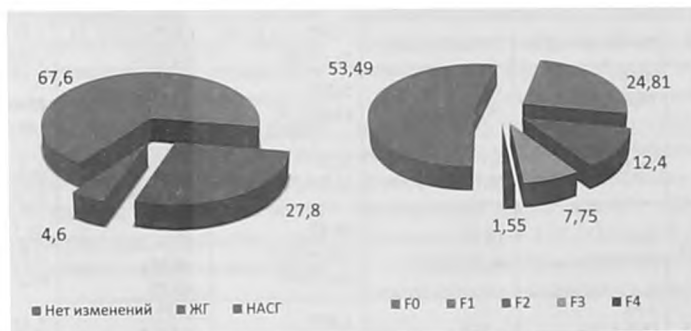


Рисунок 2. Структура поражений печени и выраженность фиброза по системе «METAVIR» у больных с ожирением и метаболическим синдромом

танные изменения выявляются у 100% обследованных, тогда как у пациентов с АО только в 88,7% и у больных без нарушений углеводного обмена в 93,9%. В структуре НАЖБП преобладал жировой гепатоз, доля пациентов с лабораторными проявлениями НАСГ (повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза выше рекомендованных значений) составила около 27,8%.

Минимальное количество данных больных отмечено в 1-й группе – 11,4%, во 2-й группе – 24,2%, при ассоциации МС с РНУО – 33,3% и почти половина – 45,2% в группе с впервые выявленным СД 2 типа. Несмотря на наличие ультразвуковых признаков НАЖБП, при проведении эластометрии у 53,5% не регистрировалось изменений, свидетельствующих о наличии фиброза, доля таких пациентов в группе с ожирением составила 71,4%, в группе больных с МС – 60,6%, при наличии РНУО – 46,7% и в группе больных с МС и впервые выявленным СД 2 типа менее одной трети – 32,6%.

При анализе концентрации СРБ-hs (таблица 2) установлено, что его содержание у пациентов с АО практи-

чески в 3 раза выше ($p < 0,05$) аналогичного параметра практически здоровых лиц. У больных с МС значения аналогичного параметра были выше не только пациентов контрольной группы, но и больных с АО ($p_{1-2} < 0,05$), максимальные значения регистрировались у больных с НУО.

Сравнительный анализ концентрации TNF-α и IL-6 показал аналогичную тенденцию, при наличии МС содержание данных цитокинов превышало не только уровни контрольной группы ($p < 0,05$), но и параметры больных с АО ($p_{1-2} < 0,05$). Концентрация PAI-1 у пациентов с АО и МС, независимо от сопутствующих нарушений углеводного обмена, было статистически значимо выше ($p < 0,05$), относительно группы практически здоровых лиц, где значения концентрации данного параметра составили 68,8 (61,5-87,4) нг/мл.

Анализ параметров липидного профиля показал, что у пациентов с АО и МС отмечен статистически значимо более высокий уровень ОХС ($p < 0,05$), относительно группы практически здоровых лиц. При этом у пациентов с МС как без НУО, так и с РНУО и СД 2 типа ана-

Таблица 2. Концентрация маркеров воспаления, параметры углеводного обмена и ли-пидный профиль у больных с ожирением, метаболическим синдромом, РНУО и СД 2 типа Me (25-75 процентиль)

Показатель	Контрольная группа	1 группа (n=35)	2 группа (n=33)	3 группа (n=30)	4 группа (n=31)
СРБ-hs, мг/л	0,64 (0,32-0,73)	1,89* (1,32-3,0)	3,1* (2,65-4,23) p1-2<0,05	4,57* (3,2-5,8) p1-3<0,05, p2-3<0,05	4,86* (3,1-5,56) p1-4<0,05, p2-4<0,05
TNF-α, пг/мл	19,3 (14,7-56,4)	113,5* (95,6-240)	218,6* (123,8-302,1) p1-2<0,05	328,5* (174,7-396,7) p1-3<0,05	391,4* (256,8-414,7) p1-4<0,05
IL-6, пг/мл	0,89 (0,65-1,65)	3,21* (1,82-4,76)	4,78* (3,23-7,54) p1-2<0,05	6,75* (2,43-9,54) p1-3<0,05, p2-3<0,05	18,1* (6,56-22,5) p1-4<0,05, p2-4<0,05, p3-4<0,05
РАI-1, нг/мл	68,8 (61,5-87,4)	105,4* (91,5-123,6)	118,9* (105,5-140,6)	187,6* (134,5-235,6) p1-3<0,05, p2-3<0,05	199,7 (154,5-265,8) p1-4<0,05, p2-4<0,05
ОХС, ммоль/л	4,3 (4,04-4,7)	5,1* (4,57-5,26)	5,82* (5,5-6,24) p1,2<0,05	5,7* (5,3-6,06) p1,3<0,05	5,92* (5,61-6,3) p1,4<0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,15-1,42)	1,21 (1,1-1,31)	1,12* (0,96-1,15) p1,2<0,05	1,14* (1,1-1,21)	1,06* (0,94-1,11) p1,4<0,05
ЛПНП, ммоль/л	2,7 (2,43-3,1)	3,3* (2,9-3,7)	3,6* (2,9-3,99)	3,61* (3,01-3,97)	3,9* (3,6-4,4) p1,4<0,05
КА	2,26 (1,9-2,75)	3,21* (3,0-3,47)	4,20* (3,9-4,56) p1,2<0,05	4,0* (3,74-4,41) p1,3<0,05	4,58* (4,32-5,01) p1,4<0,05, p2,4<0,05, p3,4<0,05
ТГ, ммоль/л	0,99 (0,69-1,15)	1,1 (0,72-1,23)	1,74* (1,43-1,8) p1,2<0,05	1,84* (1,52-1,9) p1,3<0,05	2,01* (1,73-2,46) p1,4<0,05, p2,4<0,05
Глюкоза, ммоль/л	4,44 (4,2-4,85)	4,7 (4,22-5,1)	5,23* (4,63-5,4)	5,63* (5,6-6,27) p1,3<0,05	6,5* (5,9-7) p1,4<0,05, p2,4<0,05, p3,4<0,05
HbA1c, %	4,67 (4,37-4,9)	5,1 (4,74-5,51)	5,22 (4,8-5,78)	6,1* (5,7-6,36) p1,3<0,05	7,6* (6,81-7,9) p1,4<0,05, p2,4<0,05, p3,4<0,05
Инсулин, нг/мл	6,9 (5,9-8,4)	10,7* (6,8-15,5)	16,6* (12,5-24,1) p1,2<0,05	22,9* (17,7-25,6) p1,3<0,05, p3<0,05	20,5* (18,4-29,5) p1,4<0,05, p2,4<0,05
Индекс НОМА IR	1,41 (1,2-1,78)	2,23* (1,6-2,67)	3,85* (2,58-4,3) p1,2<0,05	5,73* (3,5-6,8) p1,3<0,05, p3<0,05	5,92* (4,7-6,9) p1,4<0,05, p2,4<0,05

Примечание: * - p<0,05 по сравнению с контрольной группой; p1-2, p1-3, p1-4 - по сравнению с 1-й группой, p2-3, p2-4 - по сравнению со 2-й группой, p3-4 по сравнению с 3-й группой, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

логичные параметры были значимо выше как больных контрольной группы, так и пациентов с АО (p1-4<0,05, p2-4<0,05, p3-4<0,05).

ИР (индекс НОМА ≥2,7) у обследованных больных регистрировалась в 56,6% случаев, при этом у пациентов с АО в 25,7%, у пациентов с МС без НУО 39,4%, в группе с МС в сочетании с РНУО в 80% и у больных с СД 2 типа в 87,1% случаев.

Исследование уровня маркеров воспаления в зависимости от степени выраженности фиброза печени по результатам эластометрии показало (таблица 3), что в группе больных без фиброза печени обнаружены минимальные концентрации исследуемых молекул. По мере роста выраженности фиброза печени наблюдается прогрессивный рост концентрации практически по всем маркерам воспаления (за исключением СРБ-hs) и нарастание

концентрации ингибитора активатора плазминогена-1. Так у больных с F 1 концентрации СРБ, провоспалительных цитокинов (TNF-α и IL-6) и РАI-1 статистически значимо (p<0,05) превышали аналогичные параметры группы без фиброза. Содержание маркеров воспаления у больных с АО и МС, имеющих F 2 стадию фиброза печени, было по всем исследуемым позициям статистически значимо выше не только больных без признаков фиброза (p<0,05), но и группы пациентов с портальным фиброзом без септ (p<0,05). Максимальная концентрация СРБ зафиксирована в группе пациентов с фиброзом F 3-4, при этом данные параметры значимо отличались от группы F 0 (p<0,05) и F1 (p<0,05), тогда как с большими относящимися в группу F 2 различия статистически не значимы.

Наибольшее содержание TNF-α, IL-6 и РАI-1, также отмечено у больных с F3-4, при этом уровень данных ци-

Таблица 3. Уровень маркеров воспаления и липидный профиль у больных с ожирением и МС в зависимости от степени выраженности фиброза печени («METAVIR») по результатам эластометрии (25-75 перцентиль)

Показатель	F 0 (n=69)	F 1 (n=32)	F 2 (n=16)	F 3-4 (n=12)
СРБ-hs, мг/л	2,98 (1,56-3,59)	3,68* (2,9-4,23)	4,6*, ** (3,5-5,65)	4,9*, ** (3,9-5,4)
TNF-α, пг/мл	137,5 (99,4-247,6)	287,3* (145,6-343,4)	356,5*, ** (201,5-399,3)	414,4*, **, *** (396,7-419)
IL-6, пг/мл	4,21 (3,1-6,7)	7,8* (4,5-10,2)	14,8*, ** (10,4-19,6)	21,2*, **, *** (15,4-24,1)
РАI-1, нг/мл	110,6 (75,7-140,5)	140,2* (90,5-190,6)	190,5*, ** (154,6-240,4)	235,5*, **, *** (189,3-270)
ОХС, ммоль/л	5,5 (5,1-6,04)	5,7 (5,4-6,1)	6,0 (5,2-6,2)	5,6 (5,4-5,9)
ЛПВП, ммоль/л	1,19 (1,14-1,24)	1,15 (1,1-1,22)	1,09 (1,02-1,2)	1,1 (1,04-1,13)
ЛПНП, ммоль/л	3,58 (2,87-4,2)	3,67 (3,12-4,26)	3,8 (3,4-4,4)	3,6 (3,01-4,0)
ТГ, ммоль/л	1,62 (1,47-1,95)	1,72 (1,52-1,9)	2,1* (1,6-2,2)	1,7 (1,64-1,95)

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группой F 0, ** - $p < 0,05$ по сравнению с группой F 1, *** - $p < 0,05$ по сравнению с группой F 2, двусторонний непараметрический критерий Mann-Whitney.

токинов значимо превышал параметры не только группы F 0 ($p < 0,05$) и F 1 ($p < 0,05$), но и пациентов со стадией фиброза F 2 ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание, что исследование взаимосвязи стадии по системе «Metavir» не показало статистически значимой ассоциации данного параметра с концентрацией инсулина и индексом инсулинорезистентности. Тогда как повышение концентрации маркеров воспаления (TNF-α - $r = 0,5$; $p < 0,001$ и IL-6 - $r = 0,65$; $p < 0,001$) и PAI-1 ($r = 0,69$; $p < 0,001$) взаимосвязано не только с фактом наличия фиброза, но и со степенью его выраженности. Еще одним фактором ассоциирующимся с прогрессированием фиброза явился стаж наличия АО ($r = 0,6$; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ параметров углеводного обмена показал, что статистически значимых различий по таким параметрам, как концентрация глюкозы и содержание HbA1c в зависимости от степени выраженности фиброза печени не отмечается. На фоне этого концентрация инсулина у больных без фиброза (F 0) составила - 12,32 (7,1-16,4) нг/мл, тогда как у пациентов с F 1 - F 4 содержание данного гормона было статистически значимо выше ($p < 0,05$), практически не различаясь в зависимости от выраженности фиброза, составляя 18,4 (14,5-22,2) нг/мл в группе с F 1, у больных с F 2 - 22, (16,7-24,1) нг/мл и у больных с F 3 - F 4 19,6 (17,5-22,9) нг/мл.

Медиана значения индекса НОМА (рисунок 3) у пациентов с наличием признаков фиброза, независимо от

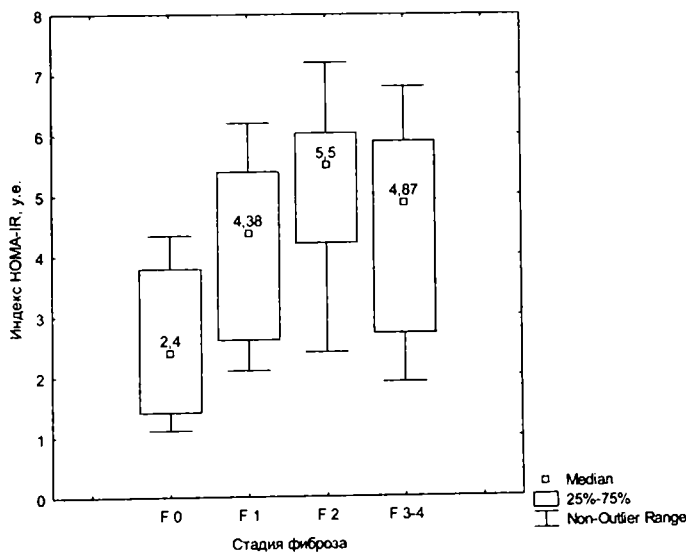


Рисунок 3. Индекс инсулинорезистентности (НОМА) в зависимости от степени выраженности фиброза печени («METAVIR») по результатам эластометрии

Таблица 4. Прогностическое значение фиброза печени для выявления высоких концентраций маркеров сердечно-сосудистого риска

Показатель	ОВ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
TNF-α >200 пг/мл	2,4	1,6-3,6	5,7	2,6-12,2
TNF-α >300 пг/мл	4,6	2,1-9,7	7,7	3-19,7
IL-6 >4 пг/мл	1,39	1,1-1,7	3,9	1,5-9,5
IL-6 >6 пг/мл	2,4	1,6-3,5	8	3,5-18,3
РАI-1 >80 нг/мл	1,2	1-1,44	2,3	0,96-5,5
РАI-1 >160 нг/мл	3,1	1,6-6,3	4,7	2-11,3
РАI-1 >240нг/мл	8,6	2-36,2	11,1	2,4-51

Примечание: ОВ – относительная вероятность, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал (относительно пациентов без фиброза)

его выраженности, практически в два раза выше больных с ожирением без фиброза печени ($p < 0,05$). Выявленные особенности концентрации глюкозы и инсулина привели к тому, что у только у 40,6 % пациентов без наличия фиброза регистрируется ИР. У больных с фиброзом печени только 25% больных относились в группу с индексом ИР менее 2,7 у.е., тогда как у 75% регистрировалась инсулинорезистентность.

В результате проведения корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлено, что наличие НАСГ не ассоциируется с изменением концентрации инсулина ($r = 0,14$; $p = 0,132$). При этом факт наличия фиброза (F 1-4) ассоциируется с увеличением концентрации инсулина ($r = 0,4$; $p = 0,024$).

Прогностическое значение фиброза печени при расчете относительной вероятности (ОВ) и отношение шансов (ОШ) для выявления высоких концентраций маркеров сердечно-сосудистого риска представлены в таблице 4.

На современном этапе развития медицинской науки сформировалось четкое представление о связи ожирения с сердечно-сосудистой патологией, поскольку гормональные нарушения при ожирении в рамках МС ускоряют развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых осложнений, занимающих первое место среди причин смертности населения в индустриально развитых странах [12, 13].

Относительно «новым» независимым фактором риска ССЗ является НАЖБП [5, 14]. Проведенное комплексное исследование показало, что у больных с метаболическим синдромом в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена и СД 2 типа в 100% случаев отмечено наличие НАЖБП, в структуре которой преобладает жировой гепатоз, за исключением пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, где доля НАСГ составила 45%. При этом традиционные методы диагностики поражения печени при ожирении не имеют четкой корреляции с исследованием печени с помощью эластометрии, которая демонстрирует развитие стадий фиброза, преимущественно у больных с СД 2 типа, что требует дальнейшего изучения эластометридо рутинного использования в условиях реальной клинической практики.

Многочисленные воспалительные медиаторы высоко коррелируют со степенью ожирения и маркерами

инсулинорезистентности и являются прогностическими критериями сердечно-сосудистого риска [7, 15-17]. Так TNF-α имеет наибольшее значение для развития инсулинорезистентности в жировой ткани, подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот и увеличивает экспрессию генов, вовлеченных в синтез *de novo* холестерина и жирных кислот [18], а IL-6, отводится роль «гепатоцит-активирующего фактора» [19, 20]. Этот цитокин может индуцировать синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и СРБ-hs, повышение которых является общезвестным фактором риска ССЗ [7].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что концентрация таких провоспалительных цитокинов, как TNF-α и IL-6 у больных с МС в сочетании с СД 2 типа практически в 20 раз превышает аналогичные параметры контрольной группы, при этом роль IL-6 в патологии печени является очень сложной и его участие в развитии НАЖБП остается до конца неизвестным. IL-6 активирует несколько клеток, таких как клетки иммунной системы, гепатоциты, гемопоэтические стволовые клетки, и остеокласты, кроме того, IL-6 имеет широкий спектр биологических функций, в том числе индукции воспаления и канцерогенеза, регуляции иммунного ответа и поддержки кроветворения [19, 21], максимальные концентрации данного цитокина фиксировались у больных с СД 2 типа.

Анализ данных литературы показывает, что при ожирении имеют место повышенная экспрессия РАI-1 гена и четкая положительная корреляция между уровнем РАI-1 и параметрами метаболического синдрома, в особенности между уровнем глюкозы и инсулина натошак, триглицеридов, массой висцеральной жировой ткани и индексом массы тела [18, 22], полученные данные свидетельствуют, что уровень РАI-1 в плазме крови у больных с МС и нарушениями углеводного обмена значительно выше, чем у лиц с ожирением без нарушений углеводного обмена. Анализ данных литературы показывает, что концентрация РАI-1 в плазме крови более 80нг/мл рассматривается как максимально допустимый уровень, а дальнейшее повышение его содержания, при наличии АО за счет активации синтеза в адипоцитах, рассматривается как фактор увеличения сердечно-сосудистого риска [23, 24]

При ожирении главным источником продукции

РА1-1 становится жи-ровая ткань, однако в нашем исследовании группы были сопоставимы по параметрам, отражающим степень выраженности АО. Таким образом, статистически значимо более высокая концентрация ингибитора фибринолиза у больных с нарушениями углеводного обмена не может быть связана только с массой жировой ткани. Скорее всего, данные результаты объясняются тем, что нарастание уровня системного воспаления можно рассматривать как последовательный этап при прогрессировании висцерального ожирения. Вначале основным источником воспалительных цитокинов является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником воспалительных цитокинов.

Подтверждением данному предположению служат выявленные взаимосвязи уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно это проявляется в росте концентрации IL-6 и РА1-1, тогда как степень выраженности инсулинорезистентности в большей мере ассоциируется с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела.

Представленные в литературе данные отражают взаимосвязь развития НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, атерогенной дислипидемией. В условиях инсулинорезистентности печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения. При жировом гепатозе в печени нарушается распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина, на фоне этого длительная гипертриглицеридемия в условиях инсулинорезистентности нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обменов, раннему появлению атеросклероза и значимо повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [1, 7]. Однако роль выраженности фиброза печени в данном процессе нельзя считать однозначно установленной.

Анализ параметров липидного профиля пациентов принимающих участие в исследовании показал, что максимально выраженные нарушения липидного профиля, характеризующиеся его высокой атерогенностью выявляются у пациентов с нарушениями углеводного обмена (включая впервые выявленный СД 2 типа). Учитывая отсутствие различий в возрасте и степени выраженности ожирения в группах пациентов с МС, превалирование атерогенных сдвигов у больных с РНУО и СД 2 типа, скорее всего, связано с большей выраженностью ИР, являющейся ключевым фактором ассоциирующимся с выраженностью метаболических сдвигов.

Подтверждением данному предположению служат результаты сравнительного анализа параметров липидного профиля в зависимости от клинической стадии НАЖБП в каждой отдельно взятой группе, которые продемонстрировали отсутствие ассоциации между данными параметрами. Полученные данные по исследованию липидного профиля в зависимости от степени выражен-

ности фиброза печени по данным эластометрии свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между данными параметрами. Однако при наличии выраженных изменений, соответствующих стадиям F-3-F4 наблюдается отчетливая тенденция к некоторому уменьшению концентрации холестерина и триглицеридов, тогда как максимально выраженные изменения отмечены у больных с портальным фиброзом в сочетании с единичными септами (F2).

Полученные данные по концентрации глюкозы и инсулина свидетельствуют, что прогрессирование степени выраженности метаболических нарушений сопровождается ростом атерогенных сдвигов в липидном профиле периферической крови и усилением инсулинорезистентности, рост которой у больных с СД 2 типа, преимущественно обусловлен увеличением концентрации глюкозы, при стабилизации концентрации инсулина. На фоне этого, наличие фиброза печени, независимости от степени его выраженности по результатам эластометрии, ассоциируется с усилением инсулинорезистентности, что характеризуется более чем двукратным превалированием пациентов с ИР в группе с фиброзом.

Исследование прогностического значения прогрессирования стадий НАЖБП, по данным эластометрии у больных с АО и МС, в оценке уровня маркеров воспаления и ингибитора фибринолиза показало, что наличие фиброза печени повышает вероятность определения высоких концентраций провоспалительных цитокинов, являющихся биохимическими маркерами высокого сердечно-сосудистого риска.

Заключение

На основании исследования концентрации биохимических констант, параметров ультразвукового исследования и маркеров фиброза по данным эластометрии показано, что признаки НАЖБП в стадии стеатоза у больных с абдоминальным ожирением выявляются в 89% случаев, причем у больных с наличием РНУО и СД 2 типа в 100% случаев, с выявлением формирования фиброза печени в 46% по данным эластометрии. Прогрессирования стадий НАЖБП тесной взаимосвязи с концентрацией провоспалительных цитокинов и нарушениями в системе фибринолиза. Кроме этого установлено наличие определено прогностического значения наличия фиброза печени в оценке сердечно-сосудистого риска по уровню его биохимических маркеров.

С учетом полученных данных о тесной ассоциации формирования фиброза печени с уровнем биохимических маркеров высокого сердечно-сосудистого риска (СРБ-hs, TNF- α , IL-6, РА1-1) в рамках комплексного обследования больных с МС и НЖБП проводить анализ содержания маркеров системного воспаления (СРБ-hs, TNF- α IL-6) и маркера нарушений в системе фибринолиза (РА1-1).

Полученные результаты обосновывают необходимость комплексного обследования печени у больных с МС с проведением клинико-лабораторных, ультразвуковых методов оценки функции печени и использованием эластометрии при выявлении признаков неалкогольного

стеатогепатита и свидетельствуют, что максимально выраженные атерогенные нарушения липидного профиля, высокая инсулинорезистентность и гиперинсулинемия выявляются у больных с МС и СД 2 типа. Степень выраженности данных нарушений не показывает статистически значимых взаимосвязей со стадией фиброза печени, что требует дальнейшего изучения для определения факторов детерминирующих скорость фиброзных изменений печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом.■

Петров Иван Михайлович, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень; **Чеснокова Лариса Валентиновна** к.м.н., доцент кафедры

пропедевтики внутренних болезней, Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень; **Трошина Ирина Александровна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, Тюменская государственная медицинская академия, г. Тюмень; **Петрова Юлианна Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры социологии и социального сервиса, Тюменский государственный нефтегазовый университет, г. Тюмень; **Медведева Ирина Васильевна** – член –корр. РАМН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку - **Петров Иван Михайлович**, 625007, г. Тюмень, ул. Одесская 52., тел.: 83452200563 (раб), 89048878155 (сот.); e-mail: petrovokb@mail.ru

Литература:

1. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Неалко-гольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010;7:20-24.
2. ArgoCK, NorthupPG, Al-OsaimiAM, CaldwellSH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol 2009;51:371-9.
3. Matteoni C, Younossi ZM, Gramlich T. Nonalcoholic fatty liver disease: Aspectrum of clinical pathological severity. Gastroenterology 2009; 116: 1413 -9.
4. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day CP, Marchesini GA. Position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. J Hepatol 2010;53:372-84.
5. Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. Сахарный диабет. 2010;1:55-64.
6. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. Hepatology 2006;44:865-73.
7. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? Diabetologia 2008;51:1947-1953.
8. Drapkina OM, Smirin VI, Ivashkin VT. Pathogenesis, Treatment NAFLD and epidemiology - what's new? Epidemiology of NAFLD in Russia. RMJ 2011;28:1717-21.
9. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Российские медицинские вести 2009;3(14):1-12.
10. 2. Лазебник БЛ, Звенигородская ЛА, Егорова ЕГ. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога РМЖ. 2005;13(26):1706-1712.
11. Ткаченко ЕИ, Успенский Ю.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;2:93-97.
12. Wensing M, Ludt S, Campbell S. On behalf of the EPA Cardio Project Group: European Practice Assessment of Cardiovascular risk management (EPA Cardio): protocol of an international observational study in primary care. Implement Sci 2009;4(1):3.
13. Драпкина О., Попова И. Проблемы, ассоциированные с избыточной массой тела. Врач 2012;9:32-36.
14. Di Cesare M, Bennett JE, Best N, Stevens GA, Danaei G, Ezzi M. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries. Int J Epidemiol 2013;7:45-48.
15. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. Hypertension 2010;55(2):333-338.
16. Khan R, Saif Q, S.F. Haque, A. Ahmad. TNF- α is an inflammatory marker of Cardiovascular risks in Non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2011;5(6):1237-1240.
17. Aguirre V. Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. J. Biol. Chem 2002; 277:1531-1537.
18. Butrova SA. From obesity epidemic to diabetes epidemic. International Journal of Endocrinology 2013;2(50):19-24.
19. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. Int Immunol 2010;22:347-352.
20. Klein C, Wüstefeld T, Assmus U, Roskams T, Rose-John S, Müller M, Manns MP, Ernst M, Trautwein C. The IL-6-gp130-STAT3 pathway in hepatocytes triggers liver protection in T cell-mediated liver injury. J Clin Invest 2005;115:860-869.
21. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC. Et al. ADOPT Study Group. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. Diabetes 2006;55(8):2357-64;
22. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Клиническая медицина 2013;12(91):34-38.
23. Alessi M.C. PAI-1 and the Metabolic Syndrome: Links, Causes and Consequences. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol 2006;26(10):2200-2207.
24. Folsom AR, Qamhi HT, Wing RR, Jeffery RW, et al. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI-1), factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. Arterioscler. Thromb 1993;13:162-9.