

УДК 616.36 – 003.826 – 06 :616.12 – 007.61 – 008.9

А.К. ЖУРАВЛЕВА, Л.Р. БОБРОННИКОВА, д. мед. н., профессор
/Харьковский национальный медицинский университет/

Оценка факторов кардиометаболического риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме

Оцінка факторів кардіометаболічного ризику у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки

А.К. Журавльова, Л.Р. Бобронникова

В роботі представлено результати аналізу факторів кардіометаболічного ризику у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки і метаболічним синдромом. У таких хворих ураження органів-мішеней зумовлено прогресуванням метаболічних порушень у печінці, інсулінорезистентністю, ожирінням, порушенням ліпідного та вуглеводного обміну, розвитком системного запалення та субклінічних ознак атеросклерозу, які знаходяться у взаємозв'язку з дисбалансом адипоцитокінів і надмірним накопиченням вісцеральної жирової тканини, що сприяє розвитку високого кардіометаболічного ризику у даної категорії хворих.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кардіометаболічний ризик, адипокіни, дисліпопротеїнемія

Summary

The Evaluation Factors of Cardiometabolic Risk in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

A. Zhuravlyova, L. Bobronnikova

Article presents the result of evaluation of cardiometabolic risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. The organs damage in this patients caused by the progression of metabolic disorders in the liver, insulin resistance, obesity, lipid and carbohydrate metabolism and the development of systemic inflammation and subclinical atherosclerosis who correlate with the imbalance of adipocytokines and excessive accumulation of visceral adipose tissue.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, cardiometabolic risk, adipokines, dyslipoproteinemia

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является распространенным хроническим заболеванием печени, которое также может являться компонентом других заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью, таких как метаболический синдром (МС), ожирение, сахарный диабет (СД) [1], и ассоциируется с повышением кардиоваскулярного риска [9]. При этом печень является не только причиной метаболических расстройств, но и мишенью, а одно из основных ее поражений – избыточное отложение жира в гепатоцитах [8]. Печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, которая выявляется, по данным различных авторов, у 20–80% больных с НАЖБП [4, 13]. В то же время, жировая инфильтрация печени с элементами фиброза выявляется у 90% пациентов с кардиоваскулярной патологией, распространенным атеросклерозом, дислипидемиями [7]. Абдоминальное ожирение (АО) является ключевым компонентом МС, способствует развитию инсулинорезистентности (ИР) и также относится к факторам кардиоваскулярного риска [2]. ИР является связующим звеном между различными факторами риска атеросклероза и усиливает их атерогенный потенциал [10]. Висцеральное ожирение, ИР приводят к нарушению метаболизма, в частности, к изменению

количественного и качественного состава липидов, в свою очередь, атерогенная дислипидемия является ключевым фактором риска развития и прогрессирования различной сердечно-сосудистой патологии [9]. Жировая ткань может быть вовлечена в развитие повышенной метаболической восприимчивости и индуцирует ряд неблагоприятных сердечно-сосудистых реакций, определяя кардиометаболические нарушения [7, 12]. Находясь в условиях персистирующего воспаления, жировая ткань синтезирует провоспалительные цитокины и адипоцитокіни, дисбаланс которых связывают с развитием и прогрессированием фиброза, печеночной недостаточности [3, 5, 14]. НАЖБП не только служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, как утверждается в последних исследованиях, определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [6]. При НАЖБП повышается риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [11, 15]. Взаимодействие метаболических и сосудистых нарушений повышает риск общей смертности и кардиоваскулярных осложнений [10]. Таким образом, стратификация кардиометаболических факторов риска становится

основным в диагностике пациентов с НАЖБП и МС и определяет актуальность изучения взаимосвязей функционального состояния печени с поражением органов-мишеней.

Цель: изучить взаимосвязь между показателями функционального состояния печени и факторами кардиометаболического риска у пациентов с НАЖБП.

Материалы и методы исследования

Изучали особенности клинических вариантов НАЖБП: неалкогольного стеатоза (НАСЗ) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) во взаимосвязи с морфофункциональным состоянием печени, антропометрическими параметрами, показателями липидного, углеводного обмена и ультразвукового исследования (УЗИ) суррогатных факторов кардиоваскулярного риска: утолщение комплекса интима-медиа (ТИМ), наличие бляшек в сонных артериях. Первую группу с НАСЗ составили 16 человек (10 женщин и 6 мужчин), средний возраст – 44,4±4,6 года. Во вторую группу вошли 29 пациентов с НАСГ (18 женщин и 11 мужчин), средний возраст – 49,5±3,2 года. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемым больным. Диагностику АО и МС проводили согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH-ESC, 2007, 2011). Исследование гепатобилиарной системы выполнено по стандартной методике на ультразвуковой диагностической системе «Philips HDI-11». Достоверными критериями жировой инфильтрации печени при УЗИ были гепатомегалия, среднезернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхосигнала. Для характеристики функционального состояния печени определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), γ -глутаматтранспептидазы (ГТПП), соотношение АсАТ/АлАТ в сыворотке крови по общепринятым методикам. Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови иммуноферментным методом. Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности – ХС ЛПВП, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП) изучали энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald:

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

Уровень инсулина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA, наборы DRG, США). Оценка уровня ИР проводилась с помощью НОМА (home ostasis model assesment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин, мкЕД/мл} \times \text{глюкоза, ммоль/л} / 22,5.$$

Концентрацию глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определяли глюкозооксидантным методом, также определяли

толерантность к глюкозе. Содержание фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (анализатор АИФ-Ц-01С) с использованием наборов «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Определяли концентрацию в сыворотке крови адипоцитокінов: лептина (ЛН) – методом ИФА с использованием набора (DRG, Германия), адипонектина (АН) – методом ИФА с использованием набора («BioVendor», Германия).

Функциональное состояние миокарда изучали с помощью Эхо-КГ на диагностическом комплексе «Aloka SSD-280 LS» (Япония) в М- и В-режимах по общепринятой методике в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества (ASE, 2005). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) вычисляли с помощью формулы в соответствии с Penn Convention. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали на основании расчета индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) по формуле, рекомендованной Американским обществом эхокардиографии (ASE, 2005). Регистрацию электрокардиограммы проводили в 12 стандартных отведениях по общепринятой методике, определяли наличие ГЛЖ по количественному критерию Sokolow-Lyon согласно рекомендациям ESH (2007). Исследование ТИМ проводили на ультразвуковой системе «Philips HDI-11» с помощью линейных датчиков 5–7,5 МНз по стандартному протоколу. Поражение органов-мишеней определяли согласно Европейским рекомендациям ESC, ESH (2007) при наличии ГЛЖ, критерием которой считали индекс Sokolow-Lyon ≥ 38 мм, ИММЛЖ у мужчин ≥ 125 г/м², у женщин ≥ 110 г/м², ТИМ $\geq 0,9$ мм и/или при обнаружении атеросклеротической бляшки при ультразвуковом дуплексном сканировании сонных артерий. Для оценки выраженности абдоминального ожирения и установления риска, связанного с избыточным накоплением висцеральной жировой ткани (ВЖТ) определяли площадь ВЖТ методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) абдоминальной области на уровне L₄ на аппарате MagnetomImpact (Siemens, Германия). Висцеральный тип ожирения диагностировали при показателе площади ВЖТ более 130 см². Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Анализ метаболических показателей обследованных пациентов показал, что индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² диагностирован у 57,0% пациентов 2-й группы (p<0,05), окружность талии (ОТ) у пациентов 2-й группы в 1,2 раза превышала аналогичный показатель у пациентов 1-й группы (p<0,05), у 87% больных с НАСГ констатирован абдоминальный тип ожирения (табл. 1).

Артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась в 4,6 раза чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами с НАСЗ (p<0,05). При изучении функционального состояния печени показатели активности АлАТ, АсАТ, ГТПП и соотношение АсАТ/АлАТ у пациентов 2-й группы были существенно выше по сравнению с показателями больных 1-й группы и контролем (p<0,05).

Таблиця 1. Особенности биохимических показателей сыворотки крови пациентов (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	НАСЗ (n=16)	НАСГ (n=29)
ИМТ, кг/м ²	24,3±1,5	25,1±3,4*	36,28±3,12*#
ОТ, см	90,7±16,9	94,9±14,6*	109,7±10,2*#
ОТ/ОБ	0,91±0,12	0,93±0,09*	1,08±0,08*#
Артериальная гипертензия	–	16,8%	57,6%
Сахарный диабет	–	7,8%	24,4%
АсАТ, ммоль/л	0,44±0,03	0,76±0,06*	0,82±0,08*#
АлАТ, ммоль/л	0,53±0,07	0,84±0,5*	0,96±0,07*#
АсАТ/АлАТ, мкмоль/л	0,63±0,3	0,74±0,3*	0,86±0,5*
ГТПП, МЕ/л	3,2 ±0,1	5,7±0,4*	6,9±0,6*#
ТГ, ммоль/л	1,5±0,4	2,9±0,6*	4,3±0,2*#
ОХС, ммоль/л	4,2±0,8	4,91±0,9*	5,64±1,1*#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,07	1,04±0,05*	0,82±0,04*#
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,15±0,07	3,74±0,3*	4,04±0,2#
ГКН, ммоль/л	4,01±0,7	5,1±0,9*	6,19±0,12*#
ГТТ, ммоль/л	5,26±0,21	6,04±0,29*	6,3±0,30
HbA _{1c} , %	4,8±0,6	4,9 ±0,9	6,4±1,2*#
НОМА-IR	1,6±1,3	3,4±1,4*	4,6±2,2*#
C-реактивный белок, мг/л	2,5±0,21	5,7±0,29*	6,8±0,33*#
Инсулин, мкМЕ/мл	5,3±0,4	5,6±0,5	6,2±1,1*#

Примечания: * – p<0,05 – достоверность различий в сравнении с показателями группы контроля, # – p<0,05 – достоверность различий в сравнении с показателями пациентов с неалкогольным стеатозом; НАСЗ – неалкогольный стеатоз, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ГТПП – γ-глутамилтранспептидаза, ТГ – триглицериды, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ГКН – глюкоза крови натощак, ГТТ – глюкозотолерантный тест, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс НОМА.

Нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с НАСГ по сравнению с пациентами 1-й группы (91,4% и 30,0% соответственно; p<0,05) (см. табл. 1). При этом у 70,2% больных с НАСЗ была выявлена гиперхолестеринемия, у 20,7% – повышение уровня ХС ЛПНП, у 33,1% – снижение уровня ХС ЛПВП. Гипертриглицеридемия (ГТП) выявлялась чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы (35,4% и 10% соответственно; p<0,05). Уровень ТГ в сыворотке крови у пациентов с НАСГ в 1,7 раза (p<0,05) превышал показатели пациентов 1-й группы и в 2,1 раза – показатели группы контроля (p<0,05). Вероятно, это происходит в связи с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует ТГ и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, благодаря повышению активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β-липопротеиды [1]. Установлено, что снижение уровня ХС ЛПВП у больных 2-й группы наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (54,2% и 20,0% соответственно; p<0,05), отмечался более низкий уровень ХС ЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе сравнения (p<0,05). Уровень ОХС у больных с НАСГ был выше, чем у обследованных

в группе сравнения и контрольной группе (p<0,05), что связано с прогрессирующим метаболическим нарушением в печени, в частности, с избыточным поступлением в печень жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты и являются субстратом для синтеза ТГ, накапливающихся в гепатоцитах [4]. Установлены достоверные различия в показателях ОХС, ТГ и коэффициента атерогенности между группами пациентов с НАСГ и НАСЗ и избыточной массой тела. У 47% больных с НАСГ и ожирением отмечалось повышение уровня ОХС, у 39,4% – повышение уровня ХС ЛПНП, у 42,6% – снижение концентрации ХС ЛПВП, у 68,4% – ГТТ, что свидетельствовало о высоком сердечно-сосудистом риске.

У 28,4% больных 2-й группы имело место достоверное повышение уровня содержания глюкозы сыворотки крови натощак (ГКН) относительно контрольной группы и группы сравнения (p<0,05), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с НАСГ было выявлено у 9,4% пациентов (p<0,05); у 6,7% пациентов – СД 2-го типа (p<0,05). Встречаемость НТГ и сниженного уровня ХС ЛПВП в группе пациентов с НАСГ возрастала по мере нарастания выраженности нарушений углеводного обмена, что подтверждалось наличием связи между уровнем ТГ и уровнем инсулина (r=0,41; p<0,001). Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию НОМА-IR наблюдалось у 95,0% пациентов 2-й группы (p<0,05) и у 87,1% больных 1-й группы (p<0,05), показатель НОМА-IR составил 4,6±2,2 и 3,4±1,4 соответственно (p<0,05) и коррелировал с содержанием в сыворотке крови АсАТ (r=0,61; p<0,001), ИМТ (r=0,44; p<0,001), уровнем ТГ (r=0,39; p<0,001). Установленные закономерности при НАСГ дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений. При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов и белков с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеидов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, что приводит к нарушению процессов апоптоза и развитию системных метаболических изменений [6]. Установлено достоверное повышение показателей HbA_{1c} у пациентов с НАСГ, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточной массы тела на углеводный обмен (p<0,05). Концентрация инсулина у пациентов 1-й группы находилась в пределах физиологической нормы, тогда как у пациентов с НАСГ отмечено достоверное его повышение в сыворотке крови по сравнению с контролем и группой сравнения (p>0,05). Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая усиливает процессы липолиза в жировых депо и выброса в кровоток большого количества свободных жирных кислот, вследствие чего усиливается синтез ТГ [2]. Гиперинсулинемия также патогенетически связана с формированием АГ, так как инсулин повышает активность симпатической нервной системы, увеличивая тем самым сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление, стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы, повышает выработку эндотелина [7].

Уровень СРБ в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных (p<0,05).

Наибольшее повышение (в 2,1 раза) наблюдалось у пациентов с НАСГ ($p < 0,05$) и коррелировало с ИМТ ($r = 0,47$; $p < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,44$; $p < 0,001$), АлАТ ($r = 0,49$; $p < 0,001$), уровнями ТГ ($r = 0,37$; $p < 0,01$), ОХС ($r = 0,36$; $p < 0,01$), ХС ЛПНП ($r = 0,34$; $p < 0,01$), инсулина ($r = 0,39$; $p < 0,001$), глюкозы ($r = 0,37$; $p < 0,01$), индексом НОМА-IR ($r = 0,41$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о наличии системного воспаления как дополнительного фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии.

У 84% пациентов с НАСГ было выявлено висцеральное ожирение, при этом площадь ВЖТ составила $219,1 \pm 69,5$ см², у 16% пациентов – $98,8 \pm 28,4$ см², у пациентов 1-й группы средний показатель составил $116,8 \pm 34,6$ см² ($p < 0,05$). Установленная взаимосвязь площади ВЖТ с ОТ ($r = 0,51$; $p < 0,001$), уровнем глюкозы ($r = 0,36$; $p < 0,01$), НОМА-IR ($r = 0,34$; $p < 0,01$), СРБ ($r = 0,32$; $p < 0,05$) и уровнем лептина ($r = 0,31$; $p < 0,05$) свидетельствовала о прогрессировании воспалительного процесса в печени и высоком риске развития кардиоваскулярных событий.

При анализе гормональных показателей в группах обследованных больных наблюдалось достоверное увеличение уровня ФНО- α в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (табл. 2).

Наибольшее повышение показателя в 2,6 раза ($p < 0,05$) наблюдалось при НАСГ, что связано со стимуляцией синтеза коллагена, индукцией синтеза острофазовых белков печени, усилением экспрессии адгезивных молекул, стимуляцией освобождения вазодепрессорных простагландинов, метаболитов оксида азота и развития воспалительного процесса в печени [5]. Повышение уровня ФНО- α на 46,0% ($p < 0,05$), прямая ассоциация его уровня с уровнем ОХС ($r = 0,44$; $p < 0,05$) и обратная корреляция с концентрацией ХС ЛПВП ($r = -0,61$; $p < 0,001$) у пациентов с НАСГ указывает на метаболическую обусловленность гиперактивности цитокинового звена иммунорегуляции, а корреляционные взаимосвязи между показателями ФНО- α и АлАТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), а также ГТПП ($r = 0,41$; $p < 0,001$) свидетельствовали о роли ФНО- α в развитии цитолитического синдрома у пациентов с НАСГ.

Одной из причин формирования компонентов МС и прогрессирования метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП может быть дисбаланс адипоцитокинов, который приводит к возникновению нарушений липидного, углеводного обмена, а также АГ. Уровень артериального давления (АД) у пациентов с НАСГ был в 1,2 раза ниже, чем у пациентов 1-й группы ($p < 0,05$) (см. табл. 2) и отрицательно коррелировал с ИМТ ($r = -0,36$; $p < 0,01$),

уровнями ТГ ($r = -0,29$; $p < 0,001$), СРБ ($r = -0,34$; $p < 0,001$), инсулина ($r = -0,34$; $p < 0,05$), глюкозы ($r = -0,36$; $p < 0,05$), индексом НОМА-IR ($r = -0,44$; $p < 0,001$), а положительно – с уровнем ХС ЛПВП ($r = 0,46$; $p < 0,001$). Наиболее низкие показатели отмечены у пациентов с АГ и висцеральным ожирением ($p < 0,05$), что указывало на снижение антиатерогенных факторов и высокий риск прогрессирования атеросклеротических и провоспалительных эффектов, что в значительной мере повышает развитие сердечно-сосудистых осложнений.

Уровень лептина сыворотки крови был в 2,1 раза выше у больных с НАСГ в сравнении с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$) и отрицательно коррелировал с показателем ИМТ ($r = -0,36$; $p < 0,001$), ОТ ($r = -0,34$; $p < 0,001$), уровнем инсулина ($r = -0,36$; $p < 0,001$), показателем индекса НОМА-IR ($r = -0,38$; $p < 0,001$) и СРБ ($r = -0,32$; $p < 0,001$). Полученные данные о взаимосвязи гормонов жировой ткани с отдельными компонентами МС у больных с НАЖБП доказывают возможность участия этих гормонов в формировании МС и его компонентов, а также в прогрессировании метаболических нарушений в печени, развитии фиброгенеза и гепатокардиального континуума.

Проведен анализ эхокардиографических показателей у пациентов обеих групп (табл. 3). Признаки структурной перестройки миокарда левого желудочка были более выражены у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Очевидно, это связано с тем, что у пациентов 2-й группы наличие ожирения, дислипотеинемии (ДЛП), ИР, воспаления печеночной ткани и нарушения углеводного обмена были достоверно более выражены. Наличие МС способствует ухудшению структурно-функционального состояния сердечной мышцы, т.е. ремоделированию миокарда.

У пациентов с НАСГ отмечено достоверное повышение уровня систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с пациентами 1-й группы и контролем ($p < 0,05$). Электрокардиографические и/или ЭхоКГ признаки поражения сердца выявлены у 38,3% больных с НАСГ и характеризовались достоверно более высокими показателями индекса Sokolow–Lyon, ММЛЖ и ИММЛЖ в сравнении с пациентами 1-й группы ($p < 0,05$). Установлены корреляционные взаимосвязи между ММЛЖ, ИММЛЖ и ФНО- α ($r = 0,36$; $p < 0,05$; $r = 0,34$; $p < 0,05$ соответственно), ИММЛЖ обратно коррелировал с ТИМ ($r = -0,36$; $p < 0,05$). Частота развития гипертрофии левого желудочка зависела от состояния липидного обмена у пациентов с НАСГ: с избыточной концентрацией

Таблица 2. Показатели гормонального профиля сыворотки крови пациентов (M \pm m)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	НАСЗ (n=16)	НАСГ (n=29)
ФНО- α , пг/мл	40,7 \pm 4,0	68,2 \pm 2,5*	106,2 \pm 3,2*#
С-пептид, пг/мл	0,5–3,2	3,4 \pm 1,8*	4,1 \pm 1,6*#
Адипонектин, мкг/мл	8,18–19,79	20,2 \pm 0,2*	15,7 \pm 1,5*#
Лептин, нг/мл	6,03 \pm 0,1	12,46 \pm 0,5*	24,03 \pm 0,3*#

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями группы контроля, # – $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с показателями пациентов с неалкогольным стеатозом; НАСЗ – неалкогольный стеатоз, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, ФНО- α – фактор некроза опухоли α .

Таблица 3. Показатели структурно-функционального состояния миокарда пациентов (M \pm m)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	НАСЗ (n=16)	НАСГ (n=29)
ТИМ ОСА, мм	0,93 \pm 0,23*	0,97 \pm 0,22**	1,10 \pm 0,15*#
ММЛЖ, г	118,9 \pm 3,8	121 \pm 4,1	171 \pm 8,5*#
ИММЛЖ, г/м ²	62,2 \pm 4,5	64,2 \pm 4,8	84,5 \pm 7,8*#

Примечания: * – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с показателями группы контроля, # – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с показателями пациентов с неалкогольным стеатозом; НАСЗ – неалкогольный стеатоз, НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, ТИМ ОСА – толщина слоя интима–медиа общих сонных артерий, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

цией ТГ ассоциировалось увеличение ММЛЖ ($r=0,57$; $p<0,001$) и ИММЛЖ ($r=0,64$; $p<0,001$), прямая взаимосвязь установлена с повышением уровня ХС ЛПНП, ММЛЖ ($r=0,46$; $p<0,05$) и ИММЛЖ ($r=0,48$; $p<0,05$), что свидетельствует в пользу патогенетического единства механизмов, которые лежат в основе воспаления печеночной ткани и гипертриглицеридемии левого желудочка.

Выводы

У пациентов с НАЖБП и МС поражение органов-мишеней обусловлено прогрессированием метаболических нарушений в печени, ИР, ожирением, нарушениями липидного и углеводного обменов, развитием системного воспаления и субклинических признаков атеросклероза, которые находятся во взаимосвязи с дисбалансом адипоцитокинов и избыточным накоплением ВЖТ.

Течение НАСГ сопровождается более выраженными изменениями показателей активности цитолитического синдрома, соотношения АсАТ/АлАТ, индекса инсулинорезистентности, нарушениями углеводного обмена, проатерогенной модификацией липопротеидов и субклинических признаков атеросклероза по сравнению с НАСЗ, что способствует развитию высокого кардиометаболического риска у данной категории больных.

Список использованной литературы

1. Бабак О.Я. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колесникова та ін. // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №5 (49). – С. 18–21.
2. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С. 77–80.
3. Bugianesi E. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver related to hepatic insulin-resistance and hepatic fat-content, not to liver disease severity / E. Bugianesi, U. Pagotto, R. Manini et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 90. – P. 3498–3504.
4. Fontaner K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Focus on Lipoprotein and Lipid Derogation / K. Fontaner, D. Rozman // J. of Lipids. – 2011. – P. 1–14.
5. Hui J.M. Beyond insulin resistance in NASH; TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui // Hepatology. – 2007. – Vol. 40. – P. 46–54.
6. Labruna J. High leptin/adiponectin ratio and serum triglycerides associated with an «at-risk» phenotype in young severely obese patients / J. Labruna, F. Pisanis, C. Nardelli et al. // Obesity. – 2010. – Vol. 23 (6). – P. 43–46.
7. Larter C.Z. Roles of adipose restriction and metabolic factors in progression of steatosis to steatohepatitis in obese, diabetic mice / C.Z. Larter, M.M. Yeh, D.M. Van Rooyen et al. // J. of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 24, №10. – P. 1658–1668.
8. Lewis J.R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55. – P. 560–578.
9. Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease: an open question / Loria P., Lonardo A., Bellentani S. et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2009. – Vol. 17, №9. – P. 684–698.
10. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention / K. Musunuru // Lipids. – 2010. – Vol. 45. – P. 907–914.
11. Polyzos S.A. Adipocytokines in insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease: the two sides of the same coin / Polyzos S.A., Kountouras J., Zavos C. et al. // Med. Hypotheses. – 2010. – Vol. 74 (6). – P. 1089–1090.
12. Procaccini C. Leptin: the prototypic adipocytokine and its role in NAFLD / Procaccini C., Galgani M., De Rosa V. et al. // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 43. – P. 119–123.
13. Reinehr T. Fetuin-A and Its Relation to Metabolic Syndrome and Fatty Liver Disease in Obese Children Before and After Weight Loss / T. Reinehr, L. Roth Christian // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 4479–4485.
14. Tilg H. Adipocytokines in nonalcoholic fatty liver disease: key players regulating steatosis, inflammation and fibrosis / H. Tilg // Curr. Pharm. Des. – Apr 6 2010 [Epub ahead of print].
15. Zhuo Q. Comparison of adiponectin, leptin and leptin to adiponectin ratio as diagnostic marker for metabolic syndrome in older adults of Chinese major cities / Zhuo Q., Wang Z., Fu P. et al. // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2009. – Vol. 84 (1). – P. 27–33.