

*На правах рукописи*

**ШАРХУН ОЛЬГА ОЛЕГОВНА**

**ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ  
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

**14.01.04 – Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук**

**Москва – 2019**

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.**

**Научный консультант:**

Академик Российской академии наук,  
доктор медицинских наук, профессор

**Ройтберг Григорий Ефимович**

**Официальные оппоненты:**

**Член-корреспондент Российской академии наук,**

**доктор медицинских наук, профессор**

**Трошина Екатерина Анатольевна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора.

**Доктор медицинских наук, профессор**

**Маевская Марина Викторовна**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова», профессор кафедры.

**Доктор медицинских наук, доцент**

**Полунина Татьяна Евгеньевна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.072.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ года.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Духанин Александр Сергеевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

К изучению НАЖБП, являющейся в настоящее время одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем современной медицины, приковано пристальное внимание широкого круга специалистов: эпидемиологов, гастроэнтерологов, фармакологов, эндокринологов (Ройтберг Г. Е., 2007; Rinella M. E., 2015). Актуальность изучения НАЖБП обусловлена, прежде всего, ее высокой распространенностью, истинные масштабы которой оценить сложно из-за особенностей течения этого заболевания. По данным литературы в среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах (Gambino R., Cassader M., Pagano G., 2011; Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M., 2011; Mishra A., Younossi Z. M., 2012; Маевская М. В., 2015). Первые сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционного исследования DIREG\_L\_01903 (2007г.), согласно которому распространенность НАЖБП составила 27,0% и определила ее на первое место среди всех заболеваний печени (Драпкина О. М., Ивашкин В. Т., 2014). Следующее исследование DIREG-2 (2015г.) с участием уже 50 145 пациентов амбулаторно-поликлинической практики в 16 городах России показало распространенность НАЖБП уже в 37,3% (Ивашкин В. Т., 2015). Следует отметить, что у лиц с ожирением или СД 2-го типа уровень распространенности болезни составляет 70-90%

Эволюция научных знаний в течение последних десятилетий привела к пониманию того, что наиболее распространенным и социально значимым заболеванием является НАЖБП, ассоциированная с ожирением. Частота встречаемости НАЖБП при ожирении достигает 75–95% (Makarov I. O., Vorovkova E. I., Kazakov R. D., 2012; Pasana T., Fuchs M., 2012; Полунина Т. Е., 2014). Однако исследования последних лет показывают, что кроме ожирения, ряд других факторов риска вносят существенный вклад в увеличение распространенности данного заболевания, в частности, речь идет о роли ИР в формировании НАЖБП (Welsh J. A., 2013; Birkenfeld A. L., Shulman G. I., 2014). Сведения остаются противоречивыми, поскольку ИР рассматривается и как причина, и как следствие НАЖБП. При этом отсутствуют данные об особенностях метаболических нарушений у пациентов, имеющих НАЖБП и ИР, в сравнении с пациентами, имеющими только НАЖБП, что требует проведения дополнительного обследования.

Чрезвычайно широк интерес специалистов к естественному течению НАЖБП (Никитин И. Г., 2010; Гриневич В. Б., Сас Е. И. и др., 2012; Минушкин О. Н., 2012; Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч.С. и др., 2016). В настоящее время нет однозначного ответа, насколько безобидным является это заболевание, и какой вклад оно вносит в развитие так называемых криптогенных циррозов печени (Carey E., Carey W. D., 2010; Pasana T., 2012; Day C. P., Anstee Q. M., Targher G., 2013; Rath M. M., Panigrahi M. K., Pattnaik K. et al., 2016). До сих пор нет четких данных о роли ИР в течение и прогрессировании НАЖБП, а также количественной оценки прогностической значимости их сочетания в прогрессировании стеатоза и фиброза печени и в развитии кардиометаболических заболеваний.

В настоящее время НАЖБП рассматривается в тесной связи с МС и его компонентами – абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензией (Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., 2009; Комшилова К. А., Трошина Е. А., 2015). В большинстве случаев развитие НАЖБП связывают с метаболическими факторами риска, что определяет развитие и прогрессирования СД 2-го типа, атеросклероза и его проявлений (Звенигородская Л. А., Дроздов В. Н., Егорова Е. Г., 2008; Day C. P., 2013; McCullough A. J., 2013). В свою очередь НАЖБП является не только дополнительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, как утверждается в последних исследованиях, определяет их исход даже в большей степени, чем исход самих заболеваний печени (Lu H.,

Liu H., Hu F. et al., 2013; Misra V. L., Khashab M., Chalasani N., 2009; Стаценко М. Е., Туркина С. В., 2015). При этом до сих пор нет четких данных о клинических исходах и формировании коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП, имеющих ИР. Дальнейшего изучения требует синергетический подход к метаболическим факторам риска НАЖБП и ИР с установлением причинно-следственных связей между ними.

Актуальность изучения НАЖБП, ее медико-социальная значимость определяется также и неблагоприятным прогнозом для выживаемости у этой категории больных, высокой частотой развития у них жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний. По данным, представленным в мае 2015 года на юбилейном конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver – EASL) в Вене, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (хроническая сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных и каротидных сосудов) и смертность от них увеличиваются на поздних стадиях НАЖБП (Tucker M. E., 2015). В течение последних лет появились данные о патогенетических взаимосвязях между НАЖБП, ИР и поражением сердечной мышцы (Fargion S., Porzio M., Fracanzani A. L., 2014; Kim N. H., Park J., Kim S. H. et al., 2014; Драпкина О. М., Зятенкова Е. В., 2016; Wild S. H., Walker J. J., Morling J. R. et al., 2018). В настоящее время накоплены данные о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБП (Bonarace S., 2012; Mantovani A., Rigamonti A., Bonarace S., 2016; Perseghin G., Ntali G., De Cobelli F. et al., 2017). В течение последних лет появились данные о патогенетических взаимосвязях между НАЖБП, ИР и поражением сердечной мышцы (Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т., 2009; Драпкина О. М., 2011; Титова Ю. Ф., 2014; Petta S., Argano C., Colomba D., 2015). Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными.

Актуальным вопросом является своевременная диагностика НАЖБП и тактика ведения пациентов с этой патологией. Экспертами в области изучения болезней печени был проведен обзор и анализ мировых публикаций по проблеме НАЖБП, на основе полученных данных было создано первое практическое руководство по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованное в 2012 году (Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al., 2012) и обновленное в 2018 году (Chalasani N., Bonkovsky H. L., Fontana R., 2018). В последние годы появились Российские и Европейские рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП (Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч.С. и др., 2016; Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V. et al., 2017). Однако на настоящее время не определен четкий диагностический алгоритм ранней диагностики и стандарты лечения этого заболевания.

Наконец, до настоящего времени информированность врачей о НАЖБП является недостаточной, недооценивается ее клиническое значение, а рекомендации по стратегическим подходам к лечению НАЖБП остаются неоднозначными, и поэтому ведение пациентов сводится нередко к пассивному наблюдению за течением заболевания (Chalasani N., 2013; Blais P., Husain N., Kramer J. R. et al., 2015; Zelber-Sagi S., Salomone F., 2017; Ивашкин В.Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др., 2016). Отметим также, что в настоящее время не существует лекарственной терапии НАЖБП, основанной на принципах доказательной медицины. Отсутствие проспективных продолжительных клинико-эпидемиологических исследований требует дополнительного изучения данного вопроса.

Ранняя диагностика ИР у пациентов с НАЖБП является актуальной в связи с возможностью своевременной коррекции этого состояния и первичной профилактики кардиоваскулярной патологии, однако пока не существует четких рекомендаций по ведению пациентов с сочетанием НАЖБП и ИР. Все это определило цель и задачи нашего исследования.

## **Цель исследования**

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью оптимизировать алгоритм ранней диагностики и профилактики кардиометаболических осложнений с определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

## **Задачи исследования**

1. Проанализировать распространенность инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции пациентов амбулаторно-поликлинического звена.
2. Оценить диагностическую значимость нового Метаболического индекса для диагностики инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
3. Изучить влияние инсулинорезистентности на состояние печени, основные виды обмена веществ, особенности кардиометаболических факторов риска, их синергизм и формирование метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
4. Установить взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях инсулинорезистентности.
5. С помощью метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии проанализировать возможные патогенетические механизмы формирования гепатокардиальных связей, определить причинно-следственные связи, лежащие в основе изменений сердечной мышцы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентности.
6. Оценить частоту развития клинические исходов и их сочетаний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью к окончанию пятилетнего динамического наблюдения.
7. Определить особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности и оценить прогностическую значимость инсулинорезистентности в возникновении неалкогольной жировой болезни печени через 5 лет наблюдения
8. Обосновать целесообразность немедикаментозного лечения в сочетании с патогенетической терапией препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину и функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.
9. Оптимизировать алгоритм диагностики, профилактики и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

## **Научная новизна**

Впервые проведена комплексная оценка кардиометаболических факторов риска, а также состояния печени у пациентов с НАЖБП и ИР в сравнении с пациентами с НАЖБП без ИР. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятной группой в отношении развития нарушений углеводного и липидного обменов, прогрессирования поражения печени является группа с НАЖБП в сочетании с ИР по сравнению с пациентами с НАЖБП без ИР, что подтверждается также большей частотой встречаемости метаболического синдрома в этой группе пациентов.

Впервые продемонстрированы гепатокардиальные связи у пациентов с НАЖБП и ИР в виде развития дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции, раннего атеросклероза, реализующиеся формированием артериальной гипертензии и

нарушения сердечного ритма в течение 5 лет наблюдения. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования в нашем исследовании была концентрическая гипертрофия левого желудочка сердца, на фоне которой чаще формируется артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма.

Установлено, что в основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция. При наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-функциональным нарушениям миокарда. НАЖБП становится предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Доказана ведущая роль ИР и абдоминального ожирения в формировании НАЖБП, при этом шансы развития жирового гепатоза у пациентов с ИР выше, чем у пациентов с ожирением.

Показано, что шансы формирования гепатоза у пациентов с ИР выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП. Впервые описаны в динамике через 5 лет клинические исходы у пациентов с НАЖБП и ИР в виде отдельных нозологических форм и их коморбидных сочетаний. Обосновано применение комплексного лечебного подхода у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и ИР с проведением комбинированной патогенетической медикаментозной терапии метформином и витамином Е в сочетании с изменением образа жизни. Установлено, что терапевтическая эффективность медикаментозного лечения при НАЖБП печени сопоставима с мероприятиями по изменению образа жизни. Предложен комплексный подход и разработан алгоритм обследования, диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с НАЖБП с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при ИР, обеспечивающий выбор адекватных и своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

### **Практическая значимость исследования**

Определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском кардиометаболических нарушений с учетом особенностей патогенеза НАЖБП, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение пациентов, имеющих НАЖБП и ИР. Предложен простой и доступный Метаболический индекс, позволяющий на этапе скрининга с высокой чувствительностью выявить пациентов и сформировать группу риска, требующую дополнительного обследования для выявления НАЖБП и ИР. Обосновано применение комбинации метформина и витамин Е у пациентов с НАСГ и ИР и назначение монотерапии витамином Е у пациентов с изолированным НАСГ.

Показана эффективность применения указанной терапии в течение 6 месяцев. Продемонстрирована значимость модификации образа жизни в лечении разных форм НАЖБП. Предложен алгоритм рациональной диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и ИР с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Автором проведён глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования; были использованы методы, принятые в современных клинических исследованиях: клинические, лабораторные, инструментальные. Проводились физикальный осмотр и анкетирование пациентов. Создана электронная база данных обследованных амбулаторных пациентов: полученные данные систематизированы и статистически обработаны. Предложены цель и задачи исследования, сформулированы выводы, практические рекомендации, заключение; написаны все главы диссертации.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Сочетание НАЖБП и ИР характеризуется более выраженным повреждением печени и сопровождается формированием ранних нарушений углеводного обмена, развитием атерогенных типов гиперлипидемий, более выраженного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции левого желудочка сердца. Важнейшим патогенетическим фактором развития НАЖБП является ИР, а также абдоминальное ожирение, что определяет направления профилактики и лечения как НАЖБП, так и кардиометаболических нарушений.

2. Тяжесть течения сочетания НАЖБП и ИР определяется наличием гепатокардиальных связей, а также частотой формирования через 5 лет коморбидных состояний и количеством компонентов коморбидности, развившихся у пациентов этой группы, что определяет более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами, имеющими изолированную НАЖБП. Большая частота формирования НАЖБП на фоне ИР, чем развитие ИР на фоне НАЖБП позволяет предположить, что в основе развития НАЖБП лежит нарушенная чувствительность к инсулину.

3. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты динамики клинических данных, показателей углеводного и липидного обменов и динамики функциональных проб печени. Изменение образа жизни по эффективности сопоставимо с проведением лекарственной терапии у пациентов с ИР и НАСГ, получавших комбинацию метформина и витамин Е и у пациентов с изолированной НАСГ, получавших терапию только витамином Е.

4. Предложенный алгоритм включает в себя расчетные математические индексы и позволяет на новом научно-практическом уровне проводить диагностические и лечебно-профилактические мероприятия пациентам с НАЖБП и ИР с учетом гепатокардиальных связей и кардиометаболических факторов риска.

## **Степень достоверности и апробация диссертации**

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется репрезентативностью выборки, строгим соблюдением дизайна, достаточным объемом проведенных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, использованием положений и критериев доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, логистического регрессионного анализа. Первичная документация подтверждает высокую степень достоверности материала, включенного в диссертационную работу. Результаты исследований доложены на российских и международных конгрессах: II, III, X Национальные конгрессы терапевтов, Москва 2007г., 2008г., 2015г.; II и III научно-практические конгрессы «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы», Санкт-Петербург 2012г. и Санкт-Петербург 2013г.; V Международный конгресс по преддиабету и метаболическому синдрому, Вена (Австрия) 2013г.; IV Всероссийский съезд врачей общей практики (семейных врачей), Казань 2013г.; 16-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Гастро-2014», Санкт-Петербург 2014г.; I Европейский конгресс по гастроэнтерологии Gastro Update Europe 2014, Вена (Австрия) 2014г.; XXXII Мировой конгресс по внутренним болезням, Сеул (Южная Корея) 2014г.

Основные положения настоящей работы обсуждены на совместном заседании кафедры терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры поликлинической терапии лечебного

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.04 – «Внутренние болезни» (медицинские науки), охватывающей изучение этиологии, патогенеза, семиотики, диагностики, прогноза и профилактики заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний. Области исследований включают изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований; совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов; изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия; совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

### **Личный вклад**

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Автором лично сформирована программа исследования, разработаны первичные учетные документы и определен индивидуальный план обследования пациентов на всех этапах исследования и проведена комплексная оценка полученных результатов, даны рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным методам лечения; выполнен статистический анализ данных, разработана концепция и алгоритм диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и/или ИР. Участие автора составляет: сбор первичных материалов 90%; клиническое обследование пациентов и комплексный анализ результатов – 98%. Анализ и обобщение материалов по всем направлениям исследования проведены лично автором (100%).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых журналах. Имеется патент на изобретение № 2493566 «Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности».

### **Практическое внедрение полученных результатов**

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-диагностической и профилактической деятельности Клиники АО «Медицина». На внутреннем сайте ОАО «Медицина» размещены калькуляторы расчета Метаболического индекса, индекса жирового гепатоза (Fatty Liver Index), индекса жировой ткани (Visceral Adiposity Index). Разработаны рекомендации для пациентов, представленные на «Школе здоровья» в Клинике АО «Медицина». Положения диссертационной работы включены в программу лекционного курса и практических занятий для врачей, проходящих обучение на



сертификационных циклах по терапии и по семейной медицине на кафедре терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками, содержит 104 таблицы, 13 формул, состоит из введения, обзора литературы, описания используемых методов исследования и групп обследованных пациентов, 3 глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 275 источников, в том числе 126 отечественных и 149 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

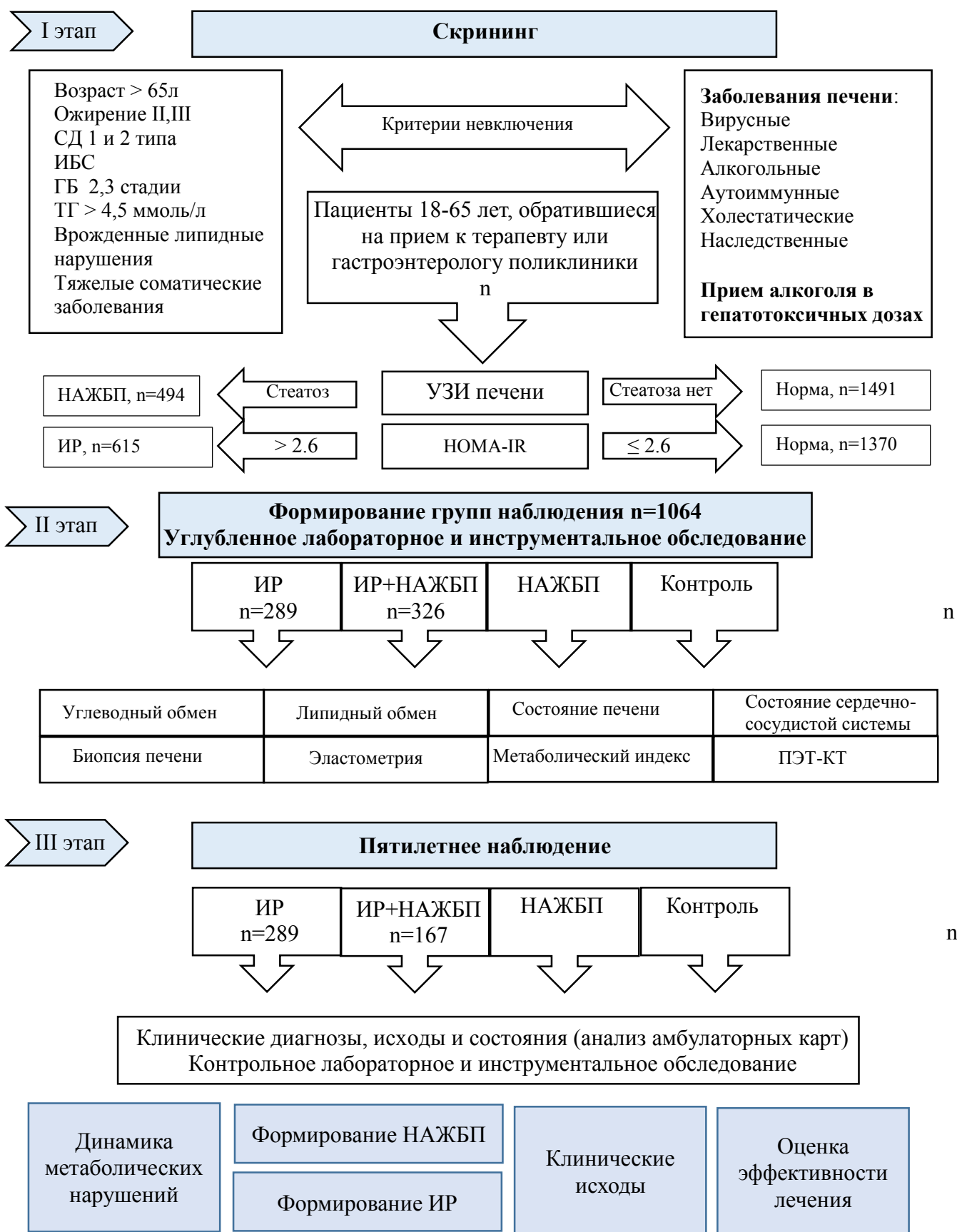
Работу проводили в 3 этапа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Согласно дизайну работы на 1-м этапе было проведено амбулаторное обследование 1985 пациентов в возрасте 20-65 лет (895 женщин и 1090 мужчин) по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования. В исследование были включены пациенты, обратившиеся на прием к врачу-терапевту или врачу-гастроэнтерологу в поликлинику АО «Медицина» в 2009-2010 гг. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Критериями невключения в исследование на первом этапе были следующие: возраст старше 65 лет; ожирение II и III степени (ИМТ свыше 35 кг/м<sup>2</sup>), диагностированные по критериям ВОЗ (1997); диагностированные ранее нарушения углеводного обмена (критерии ВОЗ 1999-2006гг.): СД 1-го и 2-го типов и прием медикаментозной терапии для регуляции углеводного обмена; диагностированные ранее нарушения липидного обмена (критерии ВНОК, 2007г.): гипертриглицеридемия свыше 4,5 ммоль/л, врожденные нарушения липидного обмена, прием лекарственных препаратов, регулирующих липидный обмен; диагностированная ранее ИБС; диагностированная ранее ГБ, требующая медикаментозной коррекции; прием гормональной заместительной терапии; беременность и лактация; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации.

Дальнейшая выборка пациентов формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения. Всем пациентам было выполнено УЗИ печени с целью выявления признаков жирового гепатоза, а также у всех пациентов был проведен расчет индекса НОМА-IR для определения ИР. При первичном выявлении ультразвуковых признаков жирового гепатоза всем пациентам было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других хронических заболеваний печени на любой стадии развития заболевания. Критериями исключения из дальнейшего исследования были следующие заболевания и состояния печени: вирусные гепатиты и циррозы, алкогольное и токсическое (в том числе лекарственное) поражение печени, холестатические, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления: первичный гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, врожденные болезни обмена веществ. Всего в дальнейшее исследование были включены 1064 человека: 621 мужчина (58,4%) и 443 женщины (41,6%).

По наличию или отсутствию признаков НАЖБП и ИР для дальнейшего исследования были сформированы 4 группы наблюдения: 1-я группа – пациенты с изолированной ИР (289 человек); 2-я группа – пациенты с сочетанием ИР и НАЖБП (326 человек); 3-я группа – пациенты с изолированной НАЖБП (168 человек); 4-я группа – без

Рисунок 1 – Дизайн исследования



признаков ИР и НАЖБП или группа сравнения (281 человек). На 2-м этапе работы пациенты указанных четырех групп были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методы исследования с целью определения показателей основных видов обмена веществ, а также определения состояния печени и сердечно-сосудистой системы. Клинические методы включали в себя анкетирование, измерение антропометрических и гемодинамических данных. Лабораторная диагностика включала в себя определение показателей углеводного обмена (глюкоза натощак и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы, пероральный глюкозотолерантный тест, иммунореактивный инсулин натощак и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы), липидного обмена (ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, аполипопротеины), функциональных показателей печени (общий билирубин, аминотрансферазы, ГГТП, ЩФ). Проводился расчет индексов ИР, индекса стеатоза печени, индекса висцерального ожирения, коэффициента атерогенности, определение типов гиперлипидемий. Кроме указанного выше проведения УЗИ органов брюшной полости, всем пациентам было проведено дуплексное сканирование каротидных артерий с определением ТКИМ в трех сердечных циклах на протяжении дистального сантиметра общей сонной артерии. Для изучения особенностей структурных и гемодинамических показателей сердца проводили углубленное ЭХО-КГ исследование по стандартной методике в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана в М-режиме под контролем В-режима.

По окончании 2 этапа при выявлении патологии пациенты были проконсультированы у профильных специалистов, даны рекомендации по изменению образа жизни, немедикаментозной и медикаментозной терапии. Дальнейшее наблюдение проводилось по месту жительства. Все данные обращений, установленных клинических диагнозов и проводимая терапия фиксировали в амбулаторной карте пациента.

3-й этап работы проводился через пять лет от начала исследования (2014-2015 гг.), когда для контрольного обследования были приглашены пациенты, обследованные на 2-м этапе. Из общей группы (n=1064) с 169 пациентами была утрачена связь, 92 пациента отказались от проведения обследования по немедицинским причинам, 26 пациентов отказались, сославшись на недавно проведенное медицинское обследование. Из обследования на 2 этапе были исключены женщины, наблюдающиеся по беременности и в период лактации (8 человек), а также женщины, находящиеся на заместительной гормональной терапии в связи с развитием климактерического синдрома (24 человек). Кроме того, в исследование не включались пациенты с декомпенсацией соматических заболеваний, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, или пациенты, находящиеся в процессе активной лекарственной терапии (заболевания щитовидной железы, бронхолегочные инфекции, неврологические заболевания) – всего 77 человек, у 41 пациента в течение 5 лет было установлено злокачественное заболевание. Таким образом, группа наблюдения составила 627 человек: 341 мужчина и 286 женщин. Сводное количество пациентов, принявших участие в исследовании приведено в Таблице 1.

Таблица 1 – Группы наблюдения при первичном обследовании и через 5 лет

Группы наблюдения		Первичное обследование	Через 5 лет
1 группа	Пациенты с ИР без НАЖБП	289 человек	196 человек
2 группа	Пациенты с ИР и с НАЖБП	326 человек	167 человек
3 группа	Пациенты без ИР с НАЖБП	168 человек	114 человек
4 группа	Пациенты без ИР и без НАЖБП	281 человек	150 человек

Точками контроля на 3 этапе являлись: динамика показателей углеводного обмена и клинические исходы по критериям ВОЗ (1999-2006 гг.); динамика показателей липидного

обмена и риск формирования атеросклероза по критериям ВНОК (2012); лабораторно-инструментальная оценка состояния печени через 5 лет наблюдения, оценка фиброгенеза в печени; оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, АГ). Был проведен анализ установленных клинических диагнозов и проводимого лечения (по данным амбулаторной карты пациента).

В течение 5-летнего наблюдения для уточнения степени выраженности жирового гепатоза, наличия признаков стеатогепатита и фиброза было совместно со специалистами Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (директор – д.м.н., профессор Лазебник Л. Б.) были определены показания и выполнена пункционная биопсия печени 24 пациентам. Полученные морфологические характеристики печени были сопоставлены с данными других методов обследования. Пациентам была выполнена эластометрия печени на аппарате «Фиброскан» с оценкой эластичности ткани печени и выраженности фиброза.

В течение 5-ти лет пациенты получали различные варианты медикаментозной терапии. В качестве стандартной лекарственной терапии пациентам с изолированной НАСГ (без ИР) была рекомендована терапия витамином Е в суточной дозе 400 МЕ, пациентам с ИР+НАСГ был рекомендован прием метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки и витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных лечебных подходов оценивалась в группах через 6 месяцев. Ретроспективно при контрольном обследовании проводилась оценка эффективности полученного пациентами лечения на разных этапах наблюдения.

Для изучения особенностей нарушений метаболизма миокарда у пациентов с НАЖБП и ИР была проведена ПЭТ-КТ. Исследование проводилось на базе клиники АО «Медицина» на аппаратуре «Biograph mCT Flow 64-4R PET/CT system» (Siemens Healthcare, Germany). Исследование проводили в статическом режиме на реконструированном изображении, на котором хорошо визуализировался ЛЖ. Для анализа выбирали зоны интереса, соответствующие миокарду левого желудочка. Обработку изображений проводили по срезам, сформированным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям левого желудочка, с толщиной среза равной 0,5 см. Визуальный анализ изображений проводился с использованием цветовой шкалы, позволяющей определять интенсивность накопления РФП в очаге, его локализацию, размер, контуры и характер распределение препарата. Отбор пациентов проводился ретроспективно из общей базы данных пациентов, прошедших исследование ПЭТ-КТ в клинике АО «Медицина» с целью установления или уточнения онкологического диагноза, однако при этом данных за злокачественное новообразование у них получено не было. Эти пациенты были приглашены на дополнительное обследование, и при выявлении у них признаков НАЖБП и ИР были включены в исследование.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ( $M$ ), стандартной ошибки среднего значения ( $m$ ) – для признаков, имеющих непрерывную шкалу значений; а также частоты встречаемости качественных и категориальных признаков. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли  $t$ -критерий Стьюдента и непараметрический  $U$ -критерий Вилкоксона-Манна-Уитни, а при сравнении частотных величин –  $\chi^2$ -критерий Пирсона и  $F$ -критерий Фишера. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа SPSS версии 22.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### *Распространенность и структура НАЖБП среди пациентов амбулаторно-поликлинической практики в изучаемой группе*

Признаки жирового гепатоза по данным УЗИ органов брюшной полости были обнаружены у 630 из 1985 человек, что составило 31,7% общей группы пациентов, первично включенных в исследование. Однако при проведении дообследования у 136 из 630 пациентов были диагностированы различные этиологические факторы поражения печени. В итоге при исключении других причин поражения печени ультразвуковые признаки жирового гепатоза, являющиеся проявлениями НАЖБП, были выявлены у 494 из 1985 пациентов. Таким образом, распространенность НАЖБП в изучаемой группе составила 24,9%. Достоверно часто НАЖБП была отмечена в возрастной группе пациентов 45-59 лет – 35,1%, против 21,0% в группе 25-44 года ( $p < 0,001$ ) и 28,2% в группе 60-75 лет ( $p < 0,05$ ). Распространенность НАЖБП среди мужчин во всех возрастных группах было больше, чем среди женщин, в целом по группе составила 63,2% (312/494) среди мужчин и 36,8% (182/494) среди женщин ( $p < 0,001$ ).

Полученные по данным УЗИ печени основные качественные характеристики стеатоза печени (гиперэхогенность паренхимы, дистальное затухание сигнала, обеднение сосудистого рисунка), были объединены согласно классификации С. С. Бацкова (1995г.) в 4 степени выраженности стеатоза печени. Чаще всего имела место умеренная степень выраженности стеатоза печени – 40,1% (198/494), выраженная степень стеатоза выявлялась в 26,9% (133/494), незначительная степень – в 19,0% (94/494), реже всего встречалась резко выраженная степень стеатоза – в 14,0% (69/494).

По характеру распределения жировой ткани в печени были установлены три формы – диффузная, локальная и очаговая. Диффузная форма была преобладающей и встречалась у 94,5% (467/494) пациентов, локальная и очаговая формы встречались значительно реже – в 4,1% (20/494) и 1,4% (7/494) случаев соответственно. В нашем исследовании все пациенты с выявленными участками пониженной (как при локальных формах гепатоза) или повышенной (как при очаговой форме) эхогенности были направлены на дообследование, в том числе для проведения компьютерной томографии органов брюшной полости.

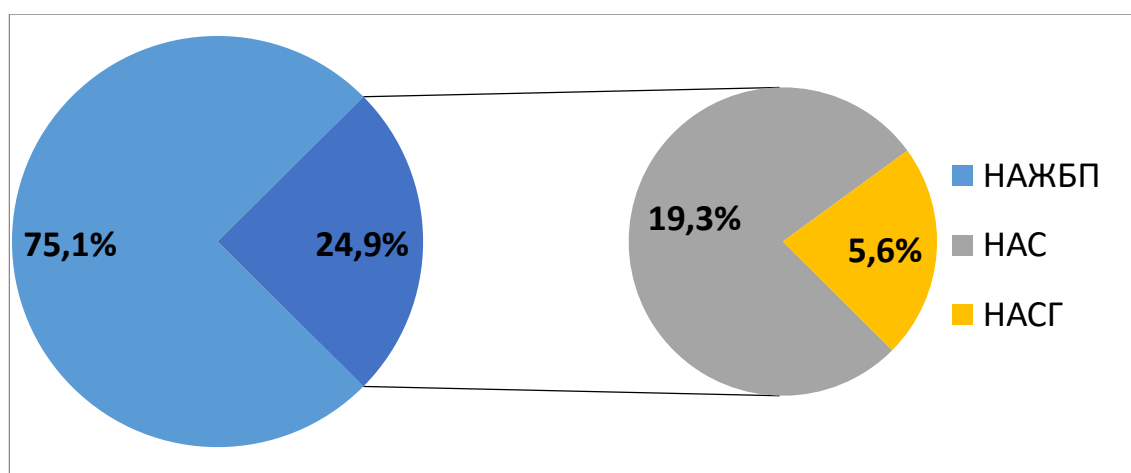


Рисунок 2 – Выявляемость неалкогольной жировой болезни печени и ее различных клинико-лабораторных форм

При проведении УЗИ органов брюшной полости в нашем исследовании наиболее часто наблюдалось сочетание изменений печени, поджелудочной железы и желчного пузыря – 35,8% (177/494) случаев. Сочетание стеатоза печени и стеатоза поджелудочной железы было отмечено в 28,5% (141/494), сочетание стеатоза печени и патологии желчного

пузыря – в 20,7% (102/494) случаев, в то время как изолированная картина жирового гепатоза была описана лишь в 15,0% (74/494) случаев.

При оценке клинико-лабораторных форм НАЖБП в целом в изучаемой группе распространенность стеатогепатита составила 5,6% (112/1985). Среди пациентов с НАЖБП преобладала клинико-лабораторная форма стеатоза печени (77,3%), стеатогепатит встречался в 22,7% наблюдений, достоверно чаще у женщин молодого и среднего возраста ( $p < 0,05$ ). У 26,1% (129/494) пациентов с НАЖБП имели место лабораторные признаки гепатоцеллюлярного холестаза.

### ***Синергизм факторов риска возникновения и прогрессирования НАЖБП***

Одной из главных особенностей формирования НАЖБП является не просто набор различных факторов риска, а синергизм их действия, взаимное влияние и потенцирование действия друг друга. Действительно, на практике у пациентов, как правило, обнаруживают не один, а два-три и более факторов риска. В нашей работе синергетические факторы формирования НАЖБП мы разделили на факторы, патогенетически связанные с развитием НАЖБП (ИР и АО), и факторы образа жизни (пищевое поведение, физическая активность, курение), которые также влияют на возникновение и прогрессирование гепатоза.

**Оценка инсулинорезистентности. Сравнительный анализ расчетных индексов инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП.** Для оценки ИР в нашем исследовании мы использовали три показателя: расчетный индекс НОМА-ИР, основанный на показателях углеводного обмена; индекс отношения ТГ к ХС ЛПВП, основанный на показателях липидного обмена; а также разработанный ранее и запатентованный Метаболический индекс (МИ), основанный на показателях липидного и углеводного обмена (Патент на изобретение № 2493566)

Индекс НОМА-ИР является наиболее распространенным методом оценки резистентности к инсулину. Согласно рекомендациям ВОЗ, в клинической практике пороговое значение индекса определяется как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. В нашем это значение составило 2,6 балла. При значении  $\text{НОМА-ИР} \leq 2,6$  пациенты считались инсулиночувствительными, при превышении этого показателя ( $\text{НОМА-ИР} > 2,6$ ) – инсулинорезистентными.

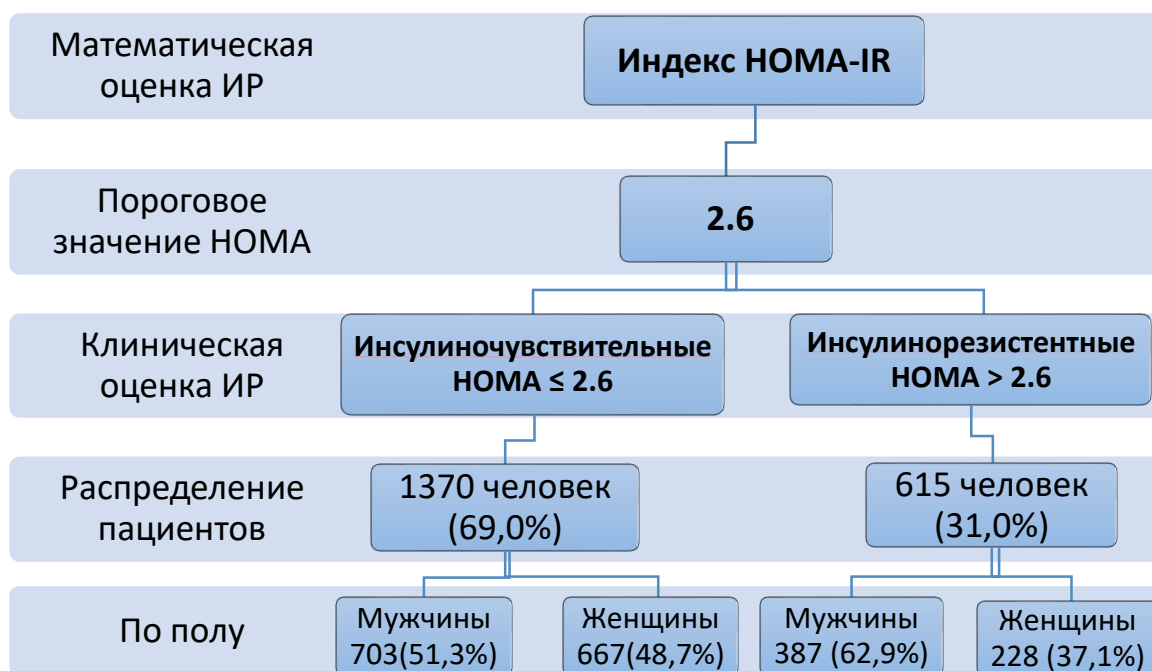


Рисунок 3 – Оценка инсулинорезистентности по индексу НОМА-ИР

В изучаемой группе ИР-пациентов было 31,0% (615/1985): 62,9% мужчин и 37,1% женщин; остальные 69,0% обследованных были инсулиночувствительными пациентами (Рисунок 3).

Средние показатели индекса достоверно выше ( $p < 0,001$ ) были у пациентов НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП и составили  $4,27 \pm 0,08$  и  $2,48 \pm 0,02$  соответственно. Среди пациентов с НАЖБП средние значения были выше при стеатогепатите, чем при стеатозе –  $4,75 \pm 1,90$  против  $2,68 \pm 0,62$  соответственно ( $p = 0,30$ ). В целом распространённость ИР у пациентов с НАЖБП ( $n = 494$ ) по индексу НОМА-IR составила 66,0% (326/494). Таким образом, распространённость нецирротических форм НАЖБП составляет 24,9%, инсулинорезистентность встречается в 31,0%, а их сочетание регистрируется у 16,4% пациентов.

**Абдоминальное ожирение** в нашем исследовании оценивалось по ОТ, а также по ИМТ у пациентов с НАЖБП (494 пациента: 312 мужчин и 182 женщин) и у пациентов без НАЖБП (1491 пациент: 766 мужчин и 725 женщин).

АО (ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и ОТ  $\geq 80$  см у женщин) в общем по группе было выявлено у 47,3% (939/1985) пациентов, достоверно чаще у пациентов с НАЖБП – в 78,5% (388/494) случаев, чем у пациентов без НАЖБП – в 36,9% (551/1491) случаев ( $p < 0,001$ ).

По ИМТ избыточная масса тела среди пациентов с НАЖБП обнаруживалась в 76,1% (376/494) случаев, у пациентов без НАЖБП – в 59,3% (884/1491) случаев ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что ожирение I степени по ИМТ было выявлено значительно реже, чем по ОТ: у пациентов с НАЖБП – в 16,2% (80/494) случаев, у пациентов без НАЖБП – в 3,1% ( $p < 0,001$ ). Лишь 7,7% (38/494) пациентов с НАЖБП имели нормальную массу тела. Пациенты с ожирением 2 и 3 степени в исследование не включались. Таким образом, абдоминальное ожирение по ОТ было выявлено у 78,5% пациентов с НАЖБП, по ИМТ – лишь у 16,2% пациентов с НАЖБП, достоверно отличаясь от пациентов без НАЖБП.

**Пищевое поведение.** В изучаемой группе при анализе опросников различные виды нарушений пищевого поведения имели 56,8% обследованных (1127/1985): 489 мужчин и 638 женщин. В группе с НАЖБП таких пациентов было достоверно больше – 74,7% (369/494), в группе без НАЖБП – 50,8% (758/1491) ( $p < 0,001$ ). В обеих группах преобладал эмоциогенный тип пищевого поведения, у женщин наиболее часто встречались ограничительный и эмоциогенный типы, а у мужчин преобладал экстернальный тип.

**Физическая активность.** При анализе результатов опросников по оценке физической активности в нашем исследовании физически неактивных лиц и имеющих низкий уровень ФА в группе с НАЖБП было больше, чем среди пациентов без НАЖБП: 7,1 и 22,5% против 4,9 и 19,0% соответственно. Кроме того, среди пациентов с НАЖБП высокий уровень ФА был отмечен достоверно реже, чем в группе сравнения (26,3% против 45,1% соответственно,  $p < 0,001$ ).

**Курение.** Среди всех включенных в анализ пациентов 22,6% (449/1985) являлись курящими (322 мужчины и 127 женщин). Курящих мужчин было почти в 2 раза больше, чем женщин: 29,5% (322/1090 человек) против 14,2% (127/895 человек). Среди пациентов с НАЖБП курящих было 26,9% (133/494): 85 мужчин и 48 женщин. В группе пациентов без НАЖБП курящих было 21,2% (316/1491): 237 мужчин и 79 женщин.

До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, что первично в формировании НАЖБП – накопление жира в печени с последующим нарушением углеводного обмена и формированием ИР или первична системная ИР, которая вызывает липидные и углеводные нарушения и развитие жирового гепатоза. Для оценки значимости и достоверности влияния синергетических факторов на риск развития НАЖБП был использован метод расчета отношения шансов и их 95%-ый доверительный интервал. Обобщенные данные по синергетическим факторам НАЖБП представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Обобщенные данные по синергетическим факторам неалкогольной жировой болезни печени

Фактор риска НАЖБП	Пациенты с НАЖБП n=494		Пациенты без НАЖБП n=1491		ОШ [95%-ый ДИ]	p
	есть <sup>a</sup>	нет <sup>c</sup>	есть <sup>b</sup>	нет <sup>d</sup>		
Абдоминальное ожирение ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	388	106	551	940	<b>6,24</b> [4,92-7,93]	<0,0001
Ожирение по ИМТ ИМТ >30,0кг/м <sup>2</sup>	70	424	46	1445	<b>5,93</b> [4,06-8,65]	<0,0001
Избыточная масса тела ИМТ 25,1-30,0 кг/м <sup>2</sup>	376	118	884	607	2,19 [1,74-2,76]	<0,0001
Инсулинорезистентность НОМА-IR>2,6	326	168	289	1202	<b>8,07</b> [6,44-10,12]	<0,0001
Низкая физическая активность	146	348	357	1134	1,33 [1,06-1,67]	0,0131
Нарушение пищевого поведения	369	125	758	733	2,85 [2,28-3,58]	<0,0001
Курение	133	361	316	1175	1,37 [1,08-1,73]	0,0085

Максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, т.е. у пациентов с ИР в 8,07 раза чаще развивается НАЖБП, чем у пациентов контрольной группы. Пациенты с ожирением также имеют высокие шансы развития НАЖБП. У пациентов с АО шанс развития НАЖБП повышается в 6,24 раза, а с ожирением по ИМТ к 5,93 раза. Другие синергетические факторы были значимо меньше.

Поскольку ИР оказалась наиболее значимой в формировании НАЖБП, для оценки метаболических факторов риска и гепатокардиальных связей были сформированы 4 группы наблюдения по двум основным критериям – ИР и НАЖБП. Наибольший интерес представляли группы наблюдения с сочетанием НАЖБП и ИР и группа с изолированной НАЖБП.

***Влияние инсулинорезистентности на выраженность повреждений печени, формирование ранних нарушений углеводного обмена, развитие неблагоприятных атерогенных типов дислипидемий и атеросклеротических поражений брахицефальных артерий***

Среди пациентов с НАЖБП были изучены особенности повышения аминотрансфераз и распространенность стеатогепатита и стеатоза при наличии и отсутствии ИР. В группе с ИР количество пациентов с НАСГ было в 2 раза больше, чем в группе без ИР – 27,3% против 13,7% соответственно, p<0,001. Степень активности НАСГ также различалась: в группе с ИР низкая степень активности НАСГ наблюдалась в 70,8%, а умеренная - в 29,2%. У пациентов без ИР отмечена только низкая степень активности стеатогепатита, умеренной степени активности выявлено не было. Достоверно чаще при ИР отмечалось сочетанное повышение аминотрансфераз – всего в 62,5%. У подавляющего большинства пациентов с НАЖБП (88,4%) в обеих группах отношение АЛТ к АСТ было более или равно 1, что является характерным признаком НАЖБП, и лишь у 11,6% пациентов АЛТ/АСТ было менее 1, что могло свидетельствовать о наличии



дополнительных факторов поражения печени, например, прием лекарственных препаратов, алкоголя (Таблица 4).

Таблица 4 – Особенности повреждения печени в группах с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель, n (%)	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего n=494
Распространенность стеатоза и стеатогепатита				
Стеатоз	237 (72,7%)	145 (86,3%)	<0,001*	382 (77,3%)
Стеатогепатит	89 (27,3%)	23 (13,7%)	<0,001*	112 (22,7%)
Степень активности стеатогепатита				
Низкая	63 (70,8%)	23 (100%)	<0,05**	86 (76,8%)
Умеренная	26 (29,2%)	-	<0,05**	26 (23,2%)
Особенности повышения аминотрансфераз				
Изолированное повышение АЛТ	24 (27,0%)	11 (47,8%)	0,975	35 (31,3%)
Изолированное повышение АСТ	5 (5,6%)	2 (8,7%)	0,995	7 (6,2%)
Сочетанное повышение АЛТ и АСТ	60 (67,4%)	10 (43,5%)	<0,05	70 (62,5%)
АЛТ/АСТ $\geq$ 1	80 (89,9%)	19 (82,6%)	0,995	99 (88,4%)
АЛТ/АСТ < 1	9 (10,1%)	4(17,4%)	0,995	13 (11,6%)

\* $p < 0,001$ , \*\* $p < 0,05$  – статистически достоверная разница между группами ИР+НАЖБП и НАЖБП.

При анализе ферментов, отражающих холестаза, отмечено, что гепатоцеллюлярный холестаза выявлялся достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) чем каналикулярный: у пациентов с ИР+НАЖБП 29,8% против 3,7% ( $p < 0,001$ ), в группе НАЖБП 19,0% против 3,0% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В обеих группах при НАСГ признаки гепатоцеллюлярного холестаза отмечались достоверно чаще, чем при НАС ( $p < 0,05$ ).

Нарушения углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак и нарушения толерантности к глюкозе встречались достоверно чаще у пациентов с ИР+НАЖБП, чем у пациентов с изолированной НАЖБП – 51,5% и 23,2% ( $p < 0,001$ ) соответственно. В группах пациентов с ИР преобладает НТГ: в 1 и 2 группах НТГ составила 21,6 и 27,0% против НГН – 18,7 и 24,5% (Рисунок 6). У пациентов без ИР в группе с изолированной НАЖБП и в группе контроля чаще обнаруживалась НГН: 14,9% против 8,3% в 3 группе и 6,0% против 4,3% в 4 группе.

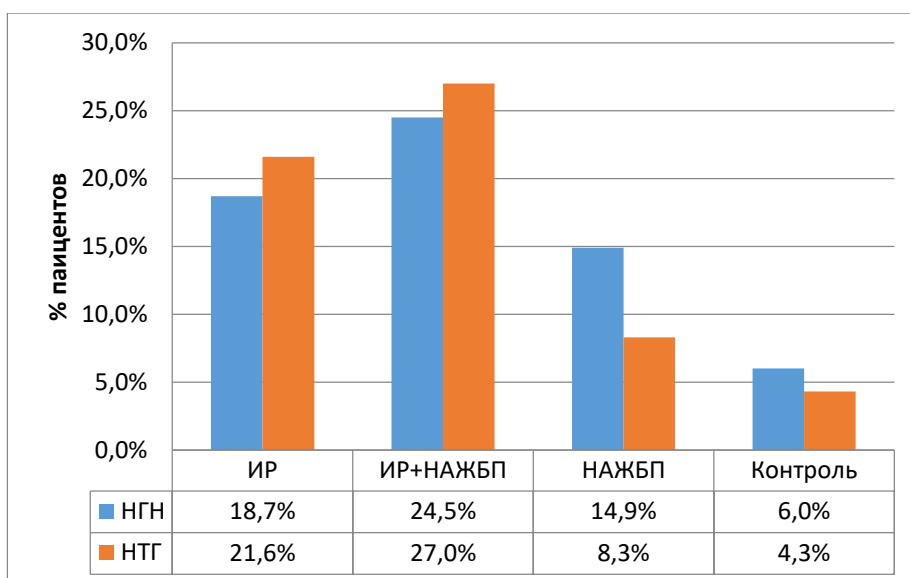


Рисунок 6 – Виды нарушений углеводного обмена в изучаемых группах

Для оценки состояния липидного обмена в исследуемых группах были изучены *основные* (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП), *дополнительные показатели* (КА и Апо-В/Апо-А-1), а также основные *типы гиперлипидемий*.

При анализе липидных нарушений у пациентов с ИР+НАЖБП нарушения характеризовались повышением ХС ЛПНП – 62,0% (202/326) и ОХС – у 60,1% (196/326) пациентов. Аналогичным образом дислипидемия была представлена и у пациентов с изолированной НАЖБП – повышение ХС ЛПНП и уровня ОХС – 59,5% (100/168) и 62,5% (105/168) соответственно. У пациентов с изолированной ИР чаще отмечались снижение уровня ХС ЛПВП – 58,8% (170/289) и повышение уровня ТГ – 48,8% (141/289) (Рисунок 7).

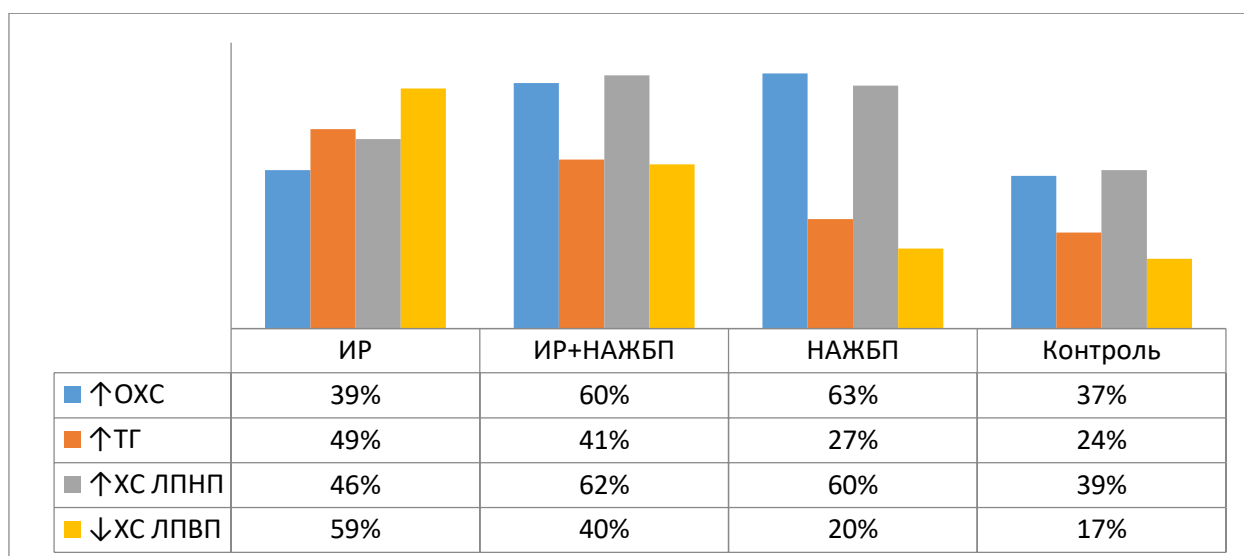


Рисунок 7 – Распределение пациентов с различными видами нарушений липидного обмена

У пациентов с ИР+НАЖБП наиболее часто встречались атерогенные типы гиперлипидемий – IIb тип в 31,0% и IIa тип в 29,2% наблюдений, в то время как менее атерогенный тип IV был выявлен лишь в 10,4%. Подобная тенденция наблюдалась и у пациентов с НАЖБП – наиболее часто отмечались типы IIa и IIb (39,9% и 14,9% соответственно), IV тип – только в 4,2% (Таблица 5).

Таблица 5 – Распространенность различных типов гиперлипидемий в изучаемых группах

Типы ГЛП	1 группа ИР n=170	2 группа ИР+НАЖБП n=196	3 группа НАЖБП n=112	4 группа Контроль n=91
II a	47 (16,3%)* <sup>2-3</sup>	95 (29,2%)* <sup>3-4</sup>	67 (39,9%)* <sup>4</sup>	32 (11,4%)
II b	65 (22,5%)* <sup>2-4</sup>	101 (31,0%)* <sup>3-4</sup>	38 (22,6%)* <sup>4</sup>	42 (14,9%)
IV	58 (20,1%)* <sup>2-3-4</sup>	34 (10,4%)* <sup>3</sup>	7 (4,2%)	17 (6,1%)

\*-статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): \*<sup>4</sup> – с 4 группой, \*<sup>3</sup> – с 3 группой, \*<sup>2-3</sup> – с 2 и 3 группами, \*<sup>2-4</sup> – с 2 и 4 группами, \*<sup>3-4</sup> – с 3 и 4 группами, \*<sup>2-3-4</sup> – с 2, 3, 4 группами.

Дополнительные маркеры атерогенности плазмы крови показали, что у пациентов с ИР+НАЖБП имеется существенный атерогенный сдвиг и повышенный риск развития атеросклероза и его осложнений. В этой группе количество пациентов, у которых КА и отношение Апо-В/Апо-А-1 превышали норму, были максимальными – 66,6% (217/326) и 62,5% (204/326) соответственно (Рисунок 8).

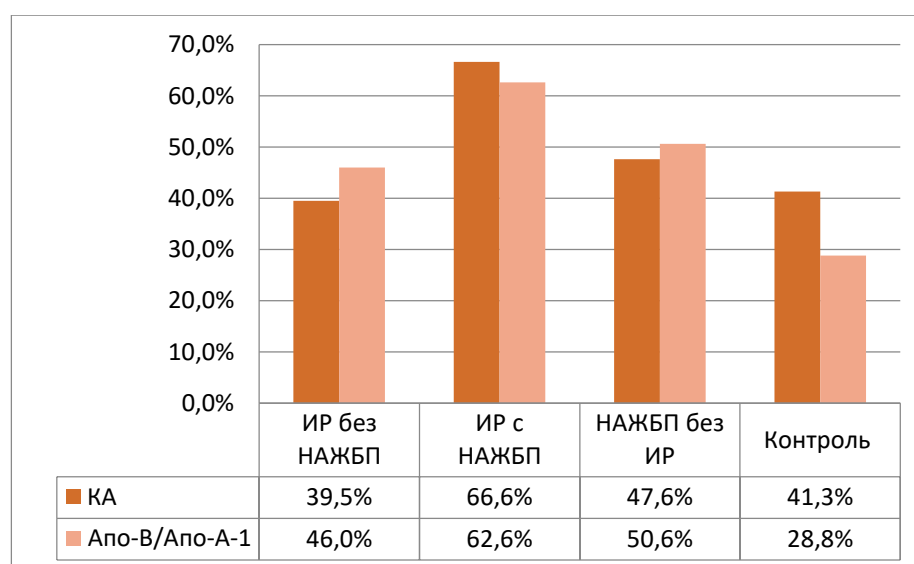


Рисунок 8 – Количество пациентов с повышенным уровнем коэффициента атерогенности и соотношения Апо-В/АпоА-1

Степень выраженности атеросклеротического поражения общих сонных артерий мы оценивали по степени утолщения сосудистой стенки, т.е. по ТКИМ. Утолщение ТКИМ ОСА чаще определялось у пациентов с изолированной ИР в 14,5% (42/289) случаев, в группе ИР+НАЖБП – в 30,0% (98/326) и при изолированной НАЖБП – 26,8% (45/168), по сравнению с группой контроля 9,3% (26/281). Признаки нестенозирующего атеросклероза ОСА ( $0,9 < \text{ТКИМ} \leq 1,5$ ) были обнаружены лишь у 12,1% (35/289) пациентов с ИР, среди пациентов с ИР+НАЖБП выявлялись чаще всего – в 28,2% (105/326) случаев, в группе с изолированной НАЖБП у 26,2% (44/168) пациентов, в группе контроля – у 9,3% (26/281) В общей группе наблюдений атеросклеротические бляшки ( $\text{ТКИМ} > 1,5$ ) были диагностированы в 2,3% случаев, были гемодинамически незначимыми и не стенозировали просвет сосудов более чем на 50%. (Таблица 6).

Таблица 6 – Состояние комплекса интима-медиа общих сонных артерий у пациентов изучаемых групп

ТКИМ ОСА, мм	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
ТКИМ ≤ 0,9	247 (85,5%)	228 (70,0%)	123 (73,2%)	255 (90,7%)
0,9 < ТКИМ ≤ 1,5	35 (12,1%)	92* (28,2%)	36** (21,4%)	26 (9,3%)
ТКИМ > 1,5	7* (2,4%)	6* (1,8%)	9* (5,4%)	-

\* $p < 0,001$ , \*\*  $p < 0,05$  (по сравнению с группой контроля)

### **Формирование метаболического синдрома и распространенность его отдельных компонентов и фенотипические комбинаций у пациентов с НАЖБП**

Для оценки взаимосвязи НАЖБП с МС (критерии IDF, 2005г.) во всех группах были сопоставлены пять его компонентов МС: окружность талии (ОТ) (параметры центрального ожирения – ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин), уровень глюкозы плазмы крови натощак (≥ 5,6 ммоль/л), уровень ТГ (≥ 1,7 ммоль/л), ХС ЛПВП плазмы крови (< 1,03 ммоль/л у мужчин и < 1,29 ммоль/л у женщин) и средние значения АД (САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.). В 1 группе наблюдений снижение ХС ЛПВП обнаруживалось наиболее часто (59,2%), несколько реже абдоминальное ожирение (АО) (55,7%) и гипергликемия (52,9%). Во 2 группе чаще всего отмечалось АО (62,3%), реже повышение глюкозы (57,0%) и повышение ТГ (52,1%) (Таблица 7).

Таблица 7 – Распространенность отдельных компонентов МС в изучаемых группах

Компоненты МС	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
Абдоминальное ожирение Муж. ≥ 94 см Жен. ≥ 80 см	161 (55,7%)* <sup>3,4</sup>	203 (62,3%)* <sup>3,4</sup>	122 (72,6%)* <sup>1,4</sup>	83 (29,5%)	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипергликемия ≥ 5,6 ммоль/л	153 (52,9%)* <sup>3,4</sup>	186 (57,0%)* <sup>3,4</sup>	47 (30,0%)* <sup>1,4</sup>	74 (26,3%)	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипер- триглицеридемия ≥ 1,7 ммоль/л	143 (49,5%)* <sup>4</sup>	170 (52,1%)* <sup>4</sup>	87 (51,8%)* <sup>4</sup>	66 (23,5%)	$p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Снижение ХС ЛПВП Муж. < 1,03 ммоль/л Жен. < 1,29 ммоль/л	171 (59,2%)* <sup>2,3,4</sup>	144 (44,2%)* <sup>1,3,4</sup>	41 (24,4%)* <sup>1,2,4</sup>	71 (25,3%)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипертензия САД ≥ 130 мм рт. ст. ДАД ≥ 85 мм рт. ст.	74 (25,6%)* <sup>2,4</sup>	119 (36,5%)* <sup>3,4</sup>	32 (19,0%)* <sup>2</sup>	43 (15,3%)	$p^{1-2} < 0,01$ $p^{1-4} < 0,01$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

В 3 группе АО выявлялось наиболее часто (72,6%), далее обнаруживалась гипертриглицеридемия (51,8%), реже гипергликемия (30,0%). Среди пациентов с НАЖБП наиболее часто встречалось абдоминальное ожирение при ИР и без нее в 62,3 и 72,6% соответственно, а далее наблюдались нарушения липидного (изолированная НАЖБП) и углеводного (ИР+НАЖБП) обменов. Группа пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП была наиболее неблагоприятная по частоте встречаемости отдельных компонентов МС. Именно у пациентов этой группы в сравнении с другими группами наиболее часто встречались гипергликемия (57,0%), гипертриглицеридемия (52,1%) и артериальная гипертензия (36,5%).

По частоте выявления отдельных компонентов МС в изучаемых группах были построены ранжированные ряды (по убыванию частоты). Особенностью формирования метаболических нарушений было то, что у пациентов с изолированной ИР ранжированный ряд частоты встречаемости отдельных компонентов МС представлен «снижением ХС ЛПВП → ожирением → гипергликемией», у пациентов с ИР+НАЖБП «центральной ожирением → гипергликемией → гипертриглицеридемией»; у пациентов с изолированной НАЖБП «ожирением → гипертриглицеридемией → гипергликемией».

Сочетания компонентов МС представляют собой «фенотипы» пациентов, которые имеют различные прогностические характеристики для формирования НАЖБП. В нашем исследовании среди пациентов с НАЖБП наиболее часто встречалось абдоминальное ожирение, являющееся основным компонентом МС по критериям IDF, 2005г. В связи с этим было предложено выделять следующие фенотипы пациентов изучаемых групп: фенотип 1 – пациенты, имеющие только АО, фенотип 2 – АО плюс один из компонентов МС по IDF, 2005г.; фенотип 3 – АО в сочетании с двумя компонентами МС, фенотип 4 – АО в сочетании с тремя компонентами МС; фенотип 5 – АО плюс четыре компонента или «полный» МС (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика изучаемых фенотипов пациентов

АО	АО + 1 К	АО + 2 К	АО + 3 К	АО + 4 К
	ГГЛ	ГГЛ+ГТГ	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓	ГГЛ+ГТГ+ ЛПВП↓+АГ
	ГТГ	ГГЛ+ЛПВП↓	ГГЛ+ГТГ+АГ	
	ЛПВП↓	ГГЛ+АГ	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	
	АГ	ГТГ+ЛПВП↓	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	
		ГТГ+АГ		
		ЛПВП↓ + АГ		

Примечания к таблице: К – компоненты МС, ГГЛ – гипергликемия, ГТГ – гипертриглицеридемия, ЛПВП↓ – снижение ХС ЛПВП, АГ – артериальная гипертензия.

При анализе различных комбинаций компонентов МС было показано, что в 1 и 2 группах наблюдений значительно чаще выявлялось сочетание АО с двумя и более компонентами МС, чем АО без или в сочетании с одним их них: в 1 группе 38,8% против 17,0%, во 2 группе 44,8% против 17,5% соответственно. В 3 группе, наоборот, чаще выявлялось ОА без или с одним компонентом, чем сочетание ОА с двумя и более компонентами (47,0% против 25,6%). Такая же тенденция прослеживалась и в группе контроля – 33,8 против 16,4% соответственно (Таблица 9).

Таблица 9 – Сочетания компонентов метаболического синдрома на фоне абдоминального ожирения в изучаемых группах

Сочетания компонентов	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
АО	10 (3,5%)* <sup>3,4</sup>	13 (4,0%)* <sup>3,4</sup>	33 (19,6%)* <sup>1,2</sup>	44 (15,7%)* <sup>1,2</sup>	$p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$ $p^{2-4}<0,001$
АО + 1 К	39 (13,5%)* <sup>3</sup>	44 (13,5%)* <sup>3</sup>	46 (27,4%)* <sup>1,2,4</sup>	51 (18,1%)* <sup>3</sup>	$p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,001$ $p^{3-4}<0,05$
АО + 2 К	59 (20,4%)* <sup>2,4</sup>	95 (29,1%)* <sup>1,3,4</sup>	28 (16,7%)* <sup>2</sup>	33 (11,7%)* <sup>1,2</sup>	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-4}<0,01$ $p^{2-3}<0,01$ $p^{2-4}<0,001$
АО + 3 К	44 (15,2%)* <sup>3,4</sup>	40 (12,3%)* <sup>4</sup>	14 (8,3)* <sup>4</sup>	13 (4,6%)* <sup>1,2</sup>	$p^{1-3}<0,05$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-4}<0,001$
АО + 4 К	10 (3,5%)	12 (3,7%)	1 (0,6%)	-	-
Все комбинации	162 (56,1%)* <sup>3</sup>	204 (62,6%)* <sup>3,4</sup>	122 (72,6%)* <sup>1,2,4</sup>	141 (50,2%)* <sup>2,3</sup>	$p^{1-3}<0,001$ $p^{2-3}<0,05$ $p^{2-4}<0,01$ $p^{3-4}<0,001$

При сравнении различных комбинаций компонентов МС среди пациентов с НАЖБП отмечено, что при наличии ИР чаще встречаются многокомпонентные фенотипы, а при отсутствии ИР – монокомпонентные фенотипы.

Среди одиночных компонентов МС (АО + 1 К) наиболее часто в группе ИР+НАЖБП встречались снижение ХС ЛПВП (4,9%), в группе с изолированной НАЖБП – достоверно чаще ( $p<0,001$ ) отмечалось повышение уровня ТГ (14,9%). При сочетании двух компонентов в группе ИР+НАЖБП достоверно чаще ( $p=0,001$ ), чем в группе сравнения, встречалось повышение глюкозы и снижение ХС ЛПВП (7,7%), а в группе с изолированной НАЖБП – повышение глюкозы и ТГ (7,7%). Из трех компонентов наиболее в обеих группах выявлялось сочетание гипергликемии, гипертриглицеридемии и снижение ХС ЛПВП (6,7% в группе ИР+НАЖБП и 5,4% в группе с НАЖБП) по сравнению с другими комбинациями, однако достоверно различия между группами не отмечалось ( $p=0,572$ ). Сочетание АО и четырех метаболических факторов риска достоверно чаще ( $p<0,05$ ) наблюдалось у пациентов с ИР+НАЖБП чем у пациентов с изолированной НАЖБП (3,7 против 0,6% соответственно). Распределение различных фенотипов пациентов с НАЖБП (группа ИР+НАЖБП и изолированная НАЖБП) представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Распределение фенотипов в группах пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Фенотип	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего в группе n=1064
АО	13 (4,0%)	<b>33 (19,6%)*</b>	<0,001	100 (9,4%)
АО + 1 К				
ГГЛ	10 (3,1%)	7 (4,2%)	0,527	42 (3,9%)
ГТГ	7 (2,1%)	<b>25 (14,9%)*</b>	<0,001	54 (5,1%)
ЛПВП↓	<b>16 (4,9%)</b>	9 (5,4%)	0,810	63 (5,9%)
АГ	11 (3,4%)	5 (3,0%)	0,813	21 (2,0%)
АО + 2 К				
ГГЛ+ГТГ	18 (5,5%)	<b>13 (7,7%)</b>	0,339	55 (5,2%)
ГГЛ+ЛПВП↓	<b>25 (7,7%)*</b>	1 (0,6%)	0,001	49 (4,6%)
ГГЛ+АГ	13 (4,0%)	3 (1,8%)	0,192	23 (2,2%)
ГТГ+ЛПВП↓	16 (4,9%)	5 (3,0%)	0,322	38 (3,6%)
ГТГ+АГ	20 (6,1%)	5 (3,0%)	0,136	33 (3,1%)
ЛПВП↓ + АГ	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,723	17 (1,6%)
АО + 3 К				
ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓	<b>22 (6,7%)</b>	<b>9 (5,4%)</b>	0,572	62 (5,8%)
ГГЛ+ГТГ+АГ	9 (2,8%)	3 (1,8%)	0,497	23 (2,2%)
ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	6 (1,8%)	1 (0,6%)	0,281	11 (1,0%)
ГТГ+ЛПВП↓+АГ	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,723	13 (1,2%)
АО + 4 К				
ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ	<b>12 (3,7%)*</b>	1 (0,6%)	0,042	23 (2,2%)

Таким образом, сочетание ИР и НАЖБП является менее благоприятным для формирования метаболических нарушений как по частоте встречаемости отдельных компонентов МС, так и по их фенотипическим комбинациям. Полученные данные свидетельствуют, что ИР является определяющим синергетическим фактором формирования многокомпонентного МС у пациентов с НАЖБП.

#### ***Интегральный анализ взаимосвязи НАЖБП с метаболическим синдромом и его компонентами***

Был проведен анализ риска в соответствии с показателем отношения шансов наличия НАЖБП с ИР и без нее для различных фенотипов. Взаимосвязь метаболических факторов риска и их сочетаний оценивали с помощью расчета отношения шансов и его 95% доверительного интервала. Группы пациентов с ИР+НАЖБП и изолированной НАЖБП с конкретными фенотипами сравнивали с такими же фенотипами у пациентов без ИР и НАЖБП. Дополнительно расчет ОШ был проведен и в группе пациентов с изолированной ИР.

Среди представленных фенотипов максимальный шанс наличия ИР+НАЖБП был отмечен при 4-х-компонентном фенотипе – в 22,38 раза с ДИ [1,32 – 379,68],  $p < 0,05$ . Сочетание трех компонентов (гипергликемия, гипертриглицеридемия и снижение ХС ЛПВП) достоверно повышает шанс наличия ИР+НАЖБП в 6,71 раза с ДИ [1,99 – 22,65],  $p < 0,001$ . Из 2-х-компонентных фенотипов максимальный шанс продемонстрировало сочетание повышенного уровня ТГ с АГ (ОШ=9,12 с ДИ [2,11 – 39,36],  $p < 0,001$ ). Сочетания гипергликемии со снижением ХС ЛПВП и гипергликемии с гипертриглицеридемией на фоне абдоминального ожирения также достоверно ( $p < 0,05$ ) повышают шанс наличия ИР+НАЖБП в 4,58 и 2,68 раза соответственно (Таблица 11).

Таблица 11 – Отношение шансов наличия инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ*	22,38	1,32 – 379,68	0,0314
2	ГТГ+АГ*	9,12	2,11 – 39,36	0,0031
3	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	6,71	1,99 – 22,65	0,0022
4	ГГЛ+ЛПВП↓*	4,58	1,73 – 12,14	0,0022
5	ГГЛ+ГТГ+АГ	3,96	0,85 – 18,48	0,0799
6	АГ	3,24	0,89 – 11,72	0,0737
7	ГГЛ+АГ	2,88	0,93 – 8,92	0,0674
8	ГГЛ+ГТГ*	2,68	1,05 – 6,84	0,0395
9	ГТГ+ЛПВП↓	1,76	0,74 – 4,18	0,1992
10	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	1,74	0,43 – 7,01	0,4377
11	ГГЛ	0,65	0,28 – 1,51	0,3191
12	ЛПВП↓	0,64	0,33 – 1,25	0,1908
13	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,51	0,12 – 2,16	0,3633
14	ГТГ	0,42	0,17 – 1,05	0,0640
15	ЛПВП↓+АГ	0,32	0,08 – 1,21	0,0920
16	АО	0,22	0,12 – 0,43	<0,0001

Риск наличия изолированной НАЖБП был наибольшим при трехкомпонентном сочетании повышенного уровня глюкозы, ТГ и снижения ХС ЛПВП – в 5,25 раза с ДИ [1,40 – 19,66] ( $p < 0,05$ ). Сочетание гипергликемии и гипертриглицеридемии также достоверно значимо повышало шанс наличия НАЖБП в 3,84 раза с ДИ = [1,43 – 10,32] ( $p < 0,01$ ). При повышении ТГ на фоне ожирения риск НАЖБП увеличен в 3,33 раза с ДИ = [1,68 – 6,61] ( $p < 0,001$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 – Отношение шансов наличия неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	5,25	1,40 – 19,66	0,0139
2	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ	5,04	0,20 – 124,48	0,3227
3	ГТГ+АГ	4,28	0,82 – 22,31	0,0844
4	ГГЛ+ГТГ*	3,84	1,43 – 10,32	0,0075
5	ГТГ*	3,33	1,68 – 6,61	0,0006
6	АГ	2,84	0,67 – 12,05	0,1563
7	ГГЛ+ГТГ+АГ	2,54	0,42 – 15,34	0,3107
8	АО	1,32	0,80 – 2,17	0,2793
9	ГГЛ+АГ	1,26	0,28 – 5,70	0,7648
10	ГТГ+ЛПВП↓	1,05	0,34 – 3,25	0,9370
11	ГГЛ	0,90	0,35 – 2,29	0,8194
12	ЛПВП↓	0,70	0,31 – 1,57	0,3870
13	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	0,55	0,06 – 5,38	0,6113
14	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,33	0,04 – 2,85	0,3141
15	ГГЛ+ЛПВП↓	0,33	0,04 – 2,85	0,3141
16	ЛПВП↓+АГ	0,20	0,03 – 1,65	0,1360



Риск наличия ИР повышен максимально при фенотипе из 4-х компонентов на фоне АО – 21,15 раза с ДИ [1,23 – 362,70] ( $p < 0,05$ ). Трехкомпонентные сочетания, достоверно значимо повышающие риск ИР, были представлены двумя комбинациями: повышением глюкозы, ТГ и снижением ХС ЛПВП и повышением глюкозы, ТГ и наличием АГ – в 9,94 и 4,48 раза соответственно. При сочетании 2-х компонентов достоверное повышение риска НАЖБП отмечено при гипергликемии и снижении ХС ЛПВП (ОШ=3,66 с ДИ [1,34 – 10,01],  $p < 0,05$ ) и гипергликемии с гипертриглицеридемией (ОШ=3,04 с ДИ [1,19 – 7,79] ( $p < 0,05$ ) (Таблица 13).

Таблица 13 – Отношение шансов наличия инсулинорезистентности в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ*	21,15	1,23 – 362,70	0,0353
2	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	9,94	2,99 – 33,09	0,0002
3	ГГЛ+ГТГ+АГ*	4,48	0,96 – 20,94	0,0564
4	ГГЛ+ЛПВП↓*	3,66	1,34 – 10,01	0,0113
5	ГГЛ+ГТГ*	3,04	1,19 – 7,79	0,0201
6	ГТГ+АГ	2,96	0,59 – 11,78	0,1865
7	ГТГ+ЛПВП↓	1,10	0,42 – 2,88	0,8513
8	ГГЛ	0,89	0,40 – 1,99	0,7824
9	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,77	0,21 – 2,92	0,7058
10	ЛПВП↓	0,77	0,40 – 1,50	0,4475
11	ГГЛ+АГ	0,73	0,16 – 3,29	0,6808
12	АГ	0,65	0,11 – 3,89	0,6333
13	ЛПВП↓+АГ	0,60	0,19 – 1,86	0,3767
14	ГТГ	0,54	0,22 – 1,32	0,1760
15	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	0,32	0,03 – 3,11	0,3274
16	АО	0,19	0,10 – 0,39	<0,001

**Метаболический синдром.** По критериям IDF (2005г.) при наличии центрального ожирения и двух любых из перечисленных выше факторов (компонентов) у пациента диагностировали МС. В нашем исследовании распространенность МС составила 32,6% (347/1064): 55,3% (192/347) мужчин и 44,7% (155/347) женщин.

Наиболее часто отмечалось сочетание ИР с НАЖБП (16,8%) и ИР с МС (10,5%). Сочетание НАЖБП и МС наблюдалось реже – у 4,1% пациентов. Комбинация трех составляющих - НАЖБП, ИР и МС наблюдалась у 13,7% (146/1064) пациентов изучаемой группы.

В целом по группе при анализе распределения пациентов в зависимости от сочетания НАЖБП, ИР и МС было показано, что в изучаемой группе ИР встречалась в 57,8% (615/1064), НАЖБП в 46,4% (494/1064), МС в 32,6% (347/1064) случаев (Рисунок 9).

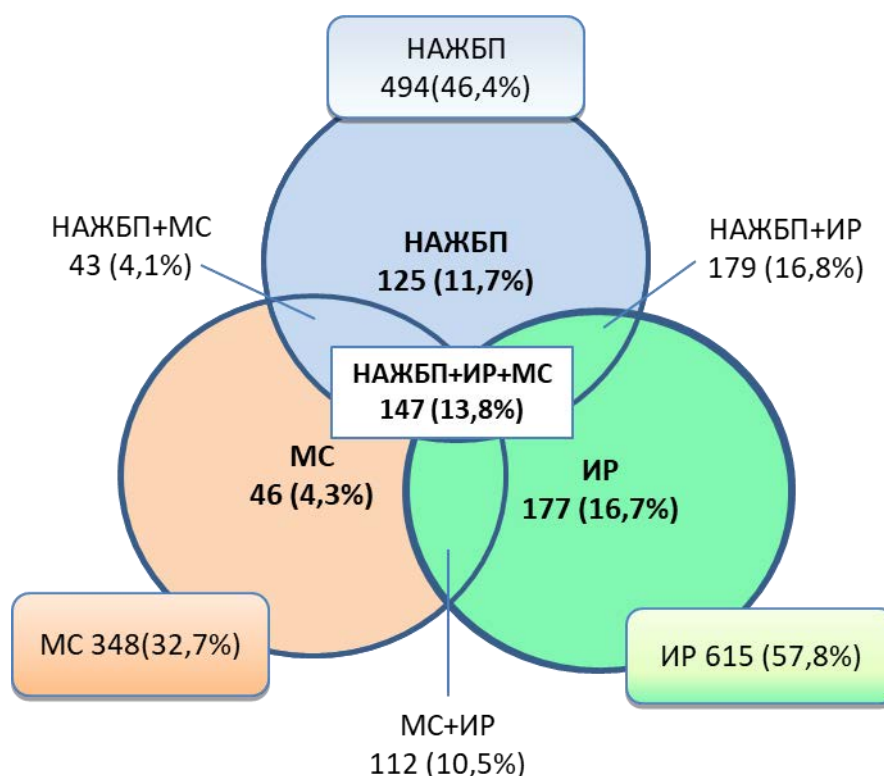


Рисунок 9 – Распределение пациентов в зависимости от сочетания неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности и метаболического синдрома в изучаемой группе (n=1064)

При анализе по четырем группам сравнения распространенность МС имела следующую тенденцию: наибольшая в группе с ИР+НАЖБП – 44,8% (146/326), следующая – в группе с изолированной ИР – 38,8% (112/289), минимальная – в группе с изолированной НАЖБП – 25,6% (43/168). В группе контроля распространенность МС составила 16,4% (46/281).

***Сравнительная оценка различных индексов, характеризующих инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение, для прогноза развития и прогрессирования НАЖБП***

Для оценки ИР в нашем исследовании мы использовали несколько индексов. Описанный ранее индекс НОМА-IR, при расчете которого распространенность ИР составила 31,0%, выявляет в первую очередь нарушения углеводного обмена и оказывается нечувствительным к липидным нарушениям. Другой показатель, который мы использовали для оценки ИР, был расчетный индекс отношения уровня ТГ к ХС ЛПВП, основанный на показателях липидного обмена. Пороговое значение индекса, рассчитанное в мг/дл, составляет 3,5 по данным американских исследователей. Нами произведен пересчет уровня соотношения в единицы измерения липидов в ммоль/л, который составил 1,37. ИР при значении индекса  $\geq 1,37$  была диагностирована у 22,8% (453/1985) обследованных. Частота ИР у мужчин составила 30,6% (333/1090) и только 13,4% у женщин (120/895),  $p < 0,001$ . При анализе средних показателей индекса наибольшие значения в группе с ИР наблюдались во 2-й возрастной группе, у мужчин –  $3,39 \pm 0,62$  у женщин  $2,21 \pm 0,53$ , без достоверного различия между группами. При сопоставлении показателя ТГ/ХС ЛПВП с НОМА-IR было показано, что из 615 пациентов с НОМА-IR  $> 2,6$  у 241 пациента значение ТГ/ХС ЛПВП было более 1,37 (специфичность 80%), при этом у 212 пациентов с ТГ/ХС ЛПВП более 1,37 по индексу НОМА-IR ИР не определялась (чувствительность 53%).

Анализируемые индексы имеют свои ограничения, в том числе у пациентов с НАЖБП, поскольку выявляют лишь определенные виды нарушений обмена (НОМА-IR выявляет нарушения углеводного обмена, индекс отношения ТГ / ХС ЛПВП более чувствителен к липидным нарушениям). Согласно разработанному способу скрининговой диагностики ИР (Патент на изобретение № 2493566) нами был предложен метаболический индекс (МИ) с использованием показателей углеводного и липидного спектра, который оказался более чувствительным к ранним метаболическим нарушениям у пациентов с НАЖБП. Общая точность теста характеризуется площадью под характеристической кривой, которая для предлагаемого индекса составила 0,881 с 95%- доверительным интервалом в пределах 0,854 – 0,905. На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ равного или более 7,0. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена ИР.

При оценке информативности индекса МИ в сравнении с другими способами косвенной оценки ИР, было показано, что МИ имеет наилучшие характеристики информативности (Таблица 2).

Таблица 2 – Сравнительный анализ характеристик информативности по наиболее часто используемым косвенным показателям инсулинорезистентности

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка <sup>а</sup>	95%-ый доверительный интервал <sup>б</sup>
МИ	0,881	0,0202	0,854 - 0,905
НОМА-IR	0,861	0,0215	0,833 - 0,887
ТГ/ЛПВП	0,858	0,0217	0,829 - 0,884

<sup>а</sup> Hanley & McNeil, 1982

<sup>б</sup> Binomial exact

Чувствительность и специфичность МИ составляют 75,7% и 89,1% соответственно. Индекс имеет наибольшую площадь под характеристической кривой по сравнению с наиболее часто используемыми критериями ИР, что говорит о его большей эффективности при диагностике ИР (Рисунок 4).

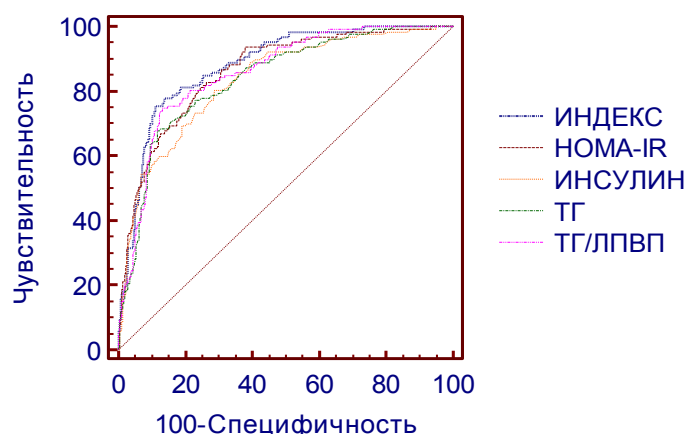


Рисунок 4 – Характеристические кривые для различных индексов инсулинорезистентности

В нашем исследовании у 382 пациентов – 19,2% – значение МИ превышало пороговый показатель 7. Мужчин было почти в 3 раза больше, чем женщин (295 против 97).

Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ равного или менее 7,0 составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста).

В целом по группе сочетание НАЖБП и ИР по индексу НОМА-IR отмечалось у 16,4% (326/1985) пациентов, по МИ – у 16,6% (329/1985), а по индексу отношения ТГ / ЛПВП – у 9,4% (187/1985) обследованных. Распространённость ИР у пациентов с НАЖБП (n=494) по индексу НОМА-IR и по МИ была практически одинаковой – в 66,0% (326/494) и 66,8% соответственно, достоверно чаще, чем по показателю ТГ / ЛПВП ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 5).

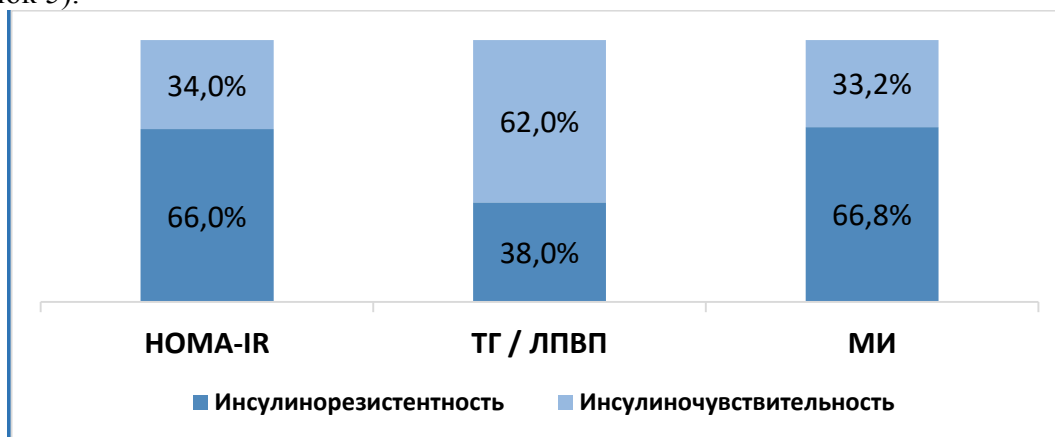


Рисунок 5 – Распространенность инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (n=494) по разным индексам

Полученные результаты позволяют использовать разработанный индекс на этапе скрининга для исключения ранних метаболических изменений и на качественно новом научно-практическом уровне выделить группу, требующую дополнительного обследования с целью разработки профилактических или лечебных программ. Определение МИ является рутинным методом, определяется с использованием обычных биохимических тестов, не требует дополнительных экономических затрат для определения специфических биохимических тестов на этапе скрининга.

Для комплексной оценки метаболических факторов возникновения и прогрессирования НАЖБП мы использовали прогностические индексы риска НАЖБП, включающие в себя антропометрические параметры и рутинные лабораторные показатели.

**Прогностический индекс жирового гепатоза.** Среди пациентов с НАЖБП мы проанализировали индекс жирового гепатоза FLI (Fatty Liver Index), предложенный Bedogni G. (2006г.) для оценки риска НАЖБП у пациентов с метаболическими нарушениями. Индекс рассчитывается по формуле, которая включает в себя ИМТ, ОТ, ТГ, ГГТП. Средние значения индекса FLI достоверно различались у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП и составили  $61,1 \pm 0,84$  и  $35,7 \pm 0,83$  ( $p < 0,001$ ) соответственно. Среди пациентов группы ИР+НАЖБП этот индекс также был достоверно выше, чем у пациентов группы НАЖБП без ИР –  $64,1 \pm 0,99$  против  $55,3 \pm 1,46$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. Максимальные значения индекса FLI были в подгруппе пациентов с ИР+НАЖБП, имеющих клинко-лабораторную форму стеатогепатита –  $66,1 \pm 3,10$ , однако без достоверной разницы со значениями FLI у пациентов со стеатозом  $63,8 \pm 1,05$  ( $p=0,483$ ).

Стандартными пороговыми значениями считаются пороговые значения (cut points) индекса равные 30 и 60. При значениях FLI  $< 30$  наличие жирового гепатоза является *сомнительным (низким)*, при от 30 до 60 (30-59) – *вероятным (средним)*, при FLI  $\geq 60$  – *определенным (высоким)*. Всего среди пациентов с НАЖБП только 7,7% (38/494) имели пороговые значения индекса FLI  $< 30$ , у остальных 92,3% (456/494) индекс был  $\geq 30$ . При этом значения от 30 до 60 были зафиксированы у 37,0% (183/494) пациентов, значения FLI  $> 60$  – у 55,3% (273/494) пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от уровня индекса жирового гепатоза

Формы НАЖБП	Пороговые значения FLI			p
	< 30	30-59	≥ 60	
НАЖБП, n=494	38 (7,7%)	183 (37,0%)	273 (55,3%)	< 0,001
НАС, n=382	38 (9,9%)	141 (36,9%)	203 (53,2%)	< 0,001
НАСГ, n=112	-	42 (37,5%)	70 (62,5%)	< 0,001

У пациентов с индексом FLI < 30 выявлялся только стеатоз, при стеатогепатите таких показателей индекса не было отмечено. Кроме того, FLI от 30 до 60 выявлялся в 36,9% случаев при стеатозе и в 37,5% при стеатогепатите, а значения > 60 – более чем у половины пациентов со стеатозом – 53,2% и в 62,5% у больных со стеатогепатитом. Таким образом, диагностическим критериям индекса FLI в нашем исследовании у пациентов с НАЖБП соответствовали 92,3% пациентов, большинство из которых имели значения FLI, соответствующие определенной (или высокой) вероятности наличия жирового гепатоза. При наличии ИР таких пациентов было достоверно больше. При этом пациенты со стеатогепатитом имели более высокие значения FLI по сравнению с пациентами со стеатозом

**Прогностический индекс висцерального ожирения.** У пациентов с НАЖБП был рассчитан индекс висцерального ожирения – VAI (Visceral Adiposity Index), который характеризует повреждение и дисфункцию висцерального жира, в том числе при стеатогепатите. Средние значения индекса VAI были максимальными у пациентов с ИР: в группе ИР+НАЖБП  $2,39 \pm 1,09$ , в группе с изолированной ИР  $2,25 \pm 1,12$  и достоверно отличались ( $p < 0,001$ ) от значений у пациентов без ИР (в группе с изолированной НАЖБП и в группе контроля средние значения VAI были –  $1,81 \pm 0,82$  и  $1,61 \pm 0,90$  соответственно). Количество пациентов с превышением пороговых значений индекса также было достоверно ( $p < 0,001$ ) больше в группах с ИР (59,9 и 56,7% против 34,5 и 27,0% соответственно). При анализе индекса среди пациентов с НАЖБП было показано, что средние значения VAI при стеатозе достоверно ниже, чем при стеатогепатите:  $2,12 \pm 0,99$  против  $2,44 \pm 1,28$  ( $p = 0,015$ ). При наличии стеатоза превышение пороговых значений индекса VAI отмечено в 45,3% (173/382), а при стеатогепатите достоверно чаще ( $p = 0,001$ ) – в 62,5% (70/112) наблюдений. С нарастанием степени активности стеатогепатита (от легкой до умеренной) средние значения индекса VAI увеличивались и были максимальными у пациентов с ИР+НАЖБП –  $2,52 \pm 1,32$ . Кроме того, удельная доля пациентов с превышением пороговых значений индекса при НАСГ легкой степени составила 61,6% (53/86), а при умеренной степени – 65,4% (17/26).

Таким образом, дисфункция висцерального жира более выражена у пациентов с ИР. У пациентов с НАЖБП при нарастании степени выраженности стеатоза и формировании стеатогепатита формируется повреждение и дисфункция висцерального жира. Данные изменения более выражены у пациентов с ИР.

#### ***Формирование гепатокардиальных связей при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью***

Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по изменению геометрической модели сердца и по формированию диастолической дисфункции. Для этого оценивались структурно-геометрические показатели левого желудочка и проводился расчет индексов, отражающих процесс ремоделирования сердца: ИС, индекс ОТС ЛЖ, ИММ ЛЖ. У пациентов с изолированной ИР (1 группа) чаще всего наблюдалось изменение сферичности ЛЖ и увеличение ОТС ЛЖ, составляя 36,7 и 34,9% соответственно. ИММ ЛЖ в этой группе менялся реже – у 18,0% пациентов. В группе ИР+НАЖБП количество

пациентов с повышением ИС выше нормы было максимальным – 54,3% (177/326) и достоверно отличалось от групп сравнения ( $p < 0,0001$ ). В этой группе у 41,1% (134/326) пациентов отмечалось повышение ИММ ЛЖ и только у 25,2% (82/326) – увеличение ОТС ЛЖ. У пациентов с изолированной НАЖБП достоверно больше было пациентов с повышением ИММ ЛЖ – в 23,2% (39/168) случаев. Изменение этого индекса сердца сопровождалось достоверным утолщением межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ ( $p < 0,05$ ), при этом гипертрофия стенок ЛЖ сердца формировалась равномерно, без видимых зон локальной гипертрофии. У 19,0% (32/168) пациентов изменялся ИС и лишь в 7,7% (13/168) случаев увеличивался индекс ОТС. Следует отметить, у пациентов групп с ИР (изолированная ИР и ИР+НАЖБП) чаще менялась сферичность ЛЖ, а у пациентов групп с НАЖБП (группа ИР+НАЖБП и изолированная НАЖБП) количество пациентов с превышением ИММ ЛЖ было значительно больше, чем среди пациентов без НАЖБП (группа с изолированной ИР и группа контроля) (Рисунок 10).

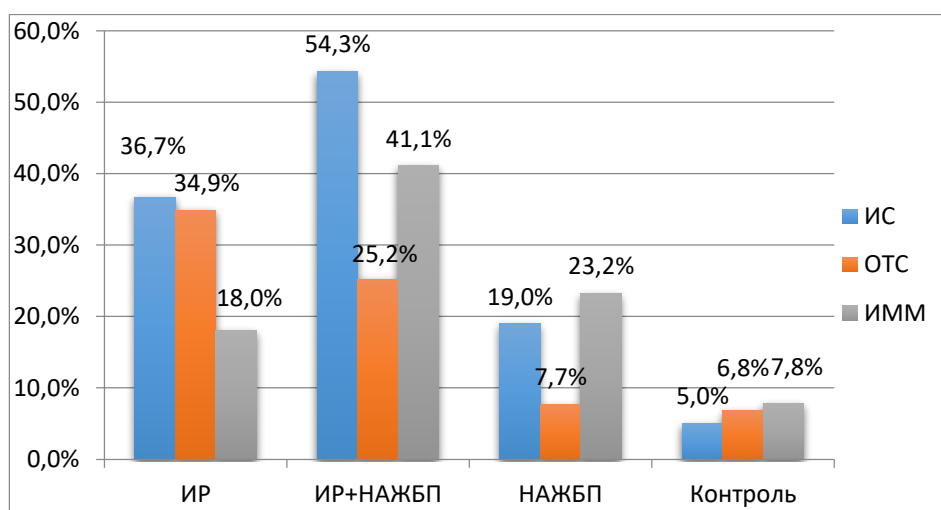


Рисунок 10 – Превышение пороговых значений индексов геометрии сердца в изучаемых группах

Нами проведен анализ частоты развития различных типов ремоделирования в исследуемых группах. Наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования левого желудочка при АГ является классификация А. Ganau (1992), основанная на определении ИММ ЛЖ и ОТС ЛЖ. Частоты развития различных типов ремоделирования в изучаемых группах представлена в Таблице 15.

Таблица 15– Типы ремоделирования левого желудочка в изучаемых группах

Геометрическая модель ЛЖ	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
Нормальная модель	176 60,9%	169 51,8%	121 72,0%	248 88,3%
Эксцентрическая гипертрофия	12 4,2%	75 23,0%	34 20,2%	14 5,0%
Концентрическая гипертрофия	40 13,8%	59 18,1%	5 3,0%	8 2,8%
Концентрическое ремоделирование	61 21,1%	23 7,1%	8 4,8%	11 3,9%

У пациентов с изолированной ИР геометрические признаки нормальной модели сердца выявлялись у 60,9% (176/289), у остальных 39,1% (113/289) пациентов формировались различные варианты геометрической модели ЛЖ. Наиболее часто – в 34,9% (101/289) – встречались концентрические варианты ремоделирования: у 21,1% (61/289) пациента формировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 13,8% пациентов (40/289) – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Признаки эксцентрической гипертрофии, характеризующейся увеличением ОТС при нормальном ИММ ЛЖ, были описаны лишь у 4,2% (12/289) пациентов.

У пациентов с ИР+НАЖБП нормальная геометрия сердца встречалась реже – чуть больше, чем у половины обследованных – 51,8% (169/326), в 42,8% случаев были отмечены признаки ремоделирования ЛЖ. При этом обращало внимание на преобладание гипертрофических вариантов ремоделирования: у 23,0 (75/326) пациентов – эксцентрическая гипертрофия и у 18,1% (59/326) пациентов – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Значительно реже встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – только у 7,1% (23/326) пациентов.

В группе с изолированной НАЖБП у большинства пациентов была диагностирована нормальная геометрия сердца – 72,0% (121/168). Среди пациентов с измененной геометрией сердца (28,0%) большая часть имела признаки эксцентрической гипертрофии – 20,2% (34/168). Другие варианты нарушенной геометрической модели ЛЖ встречались редко – у 3,0% (5/168) пациентов – признаки концентрической гипертрофии, у 4,8% (8/168) пациентов – признаки концентрического ремоделирования ЛЖ (Рисунок 11).

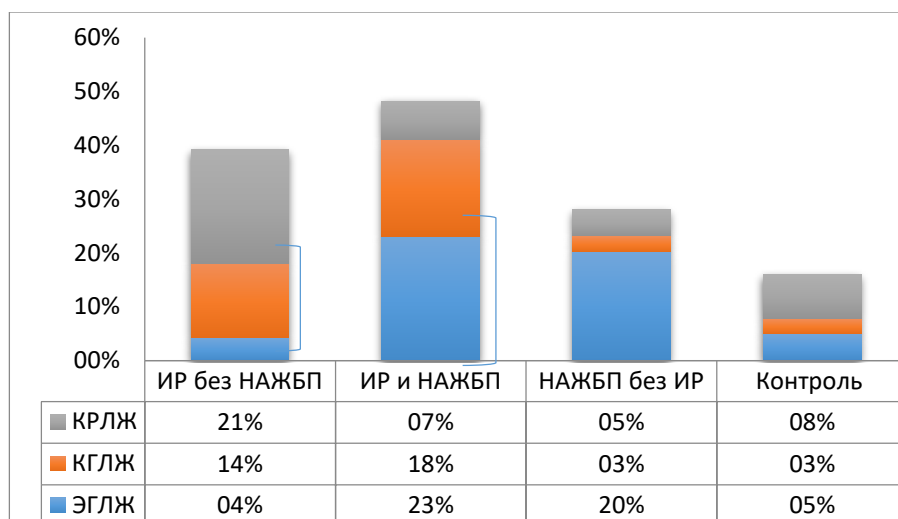


Рисунок 11. Варианты ремоделирования левого желудочка в изучаемых группах.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых камер сердца у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину встречается достоверно чаще, чем у пациентов с сохраненной инсулиновой чувствительностью. При этом достоверно у пациентов с ИР без поражения печени чаще формируются концентрические варианты ремоделирования, в то время как у пациентов без ИР, но с признаками НАЖБП чаще наблюдаются неконцентрические варианты. При сочетании ИР и жирового гепатоза в нашем исследовании чаще формировались гипертрофические формы геометрии левого желудочка как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим.

Диастолическую дисфункцию оценивали по результатам исследования временных и скоростных показателей трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом определяли максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения левого желудочка (Е, м/с), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия или позднее диастолическое наполнение левого желудочка (А, м/с), отношение скоростей раннего и



позднего наполнения (E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT, с), время замедления раннего диастолического наполнения (DT, с). При снижении показателя E/A менее 1,5 определялась диастолическая дисфункция I типа (ДД I типа), при этом отмечалось также повышение времени IVRT более 75 мс и DT более 220 мс. При повышении E/A более 1,6 определялась дисфункция II типа (ДД II типа) со снижением IVRT менее 70 мс и DT менее 150 мс.

Среди пациентов 1-й группы с ИР без поражения печени признаки ДД были выявлены у 173 пациентов (59,9%). При этом преобладали пациенты с I типом ДД, характеризующимся замедленным расслаблением и снижением значений IVRT и DT – 115 из 173 пациентов (39,8%) (Рисунок 12).

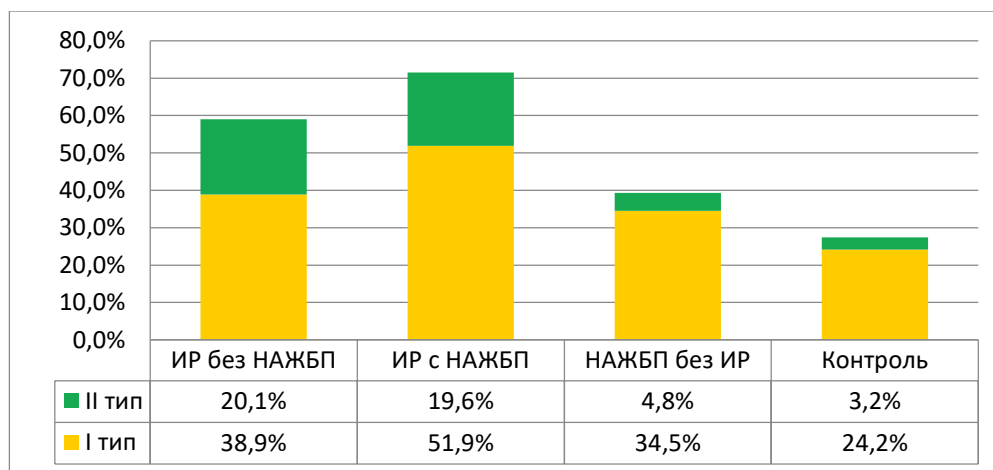


Рисунок 12 – Типы диастолической дисфункции в изучаемых группах

Наибольшее количество пациентов с ДД было во 2-й группе (ИР+НАЖБП) – всего 233 из 326 пациентов (71,5%), среди которых также преобладали пациенты с I типом ДД (169 из 233 пациентов – 51,9%). ДД II типа с E/A  $2,00 \pm 0,07$  была отмечена у 64 пациентов (19,6%). В этой группе наблюдалось снижение IVRT до  $60,28 \pm 4,74$  и DT до  $148,23 \pm 8,92$ . Диастолическая функция была сохранена лишь у 93 из 326 пациентов (28,5%). У большинства пациентов 3-й группы с НАЖБП без ИР (102 из 168 пациентов – 60,7%) не было выявлено признаков ДД. ДД I типа наблюдалась у 58 из 168 пациентов (34,5%), ДД 2 типа лишь у 8 пациентов (4,8%). В контрольной группе пациентов без ИР и НАЖБП распространенность ДД составила 27,4% (у 77 из 281 пациента). При этом ДД I типа выявлена у 68 пациента (24,2%), ДД II типа лишь у 9 пациентов (3,2%). Таким образом, признаки ДД значительно чаще встречались у пациентов с ИР (1 и 2 группы) по сравнению с пациентами без ИР, при этом наибольшее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией наблюдалось во 2 группе у пациентов, имеющих сочетание ИР и НАЖБП (71,5%). Среди различных типов ДД преобладал I тип, характеризующийся замедлением расслабления ЛЖ с сохраненным конечно-диастолическим давлением.

#### ***Оценка метаболической миокардиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП с помощью позитронно-эмиссионной томографии***

Для оценки метаболизма глюкозы, состояния ее перфузии в миокарде и миокардиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП и ИР было обследовано 2 группы пациентов. Первую группу составили 18 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП: 14 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $52 \pm 4,2$  года. В этой группе у 12 пациентов диагностированы признаки стеатоза, у 6 пациентов – стеатогепатита. Расчетный лабораторный индекс НОМА-IR превышал пороговые значения у всех пациентов изучаемой группы и составил в среднем  $4,41 \pm 3,8$ , что свидетельствовало



о наличии ИР у данной категории пациентов. В контрольную группу исследования были отобраны 12 человек (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст  $44 \pm 6,5$  года), которые не имели признаков НАЖБП, а также признаков нарушений углеводного обмена и ИР (НОМА-ИР  $1,29 \pm 0,98$ ). При проведении ЭХО-КГ у пациентов исследуемой группы было выявлено изменение размеров камер сердца по сравнению с группой контроля. В группе исследования преобладали гипертрофические варианты ремоделирования: у 44,4% (8/18) пациентов выявлялась эксцентрическая гипертрофия и у 38,9% (7/18) пациентов – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Реже встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – только у 16,7% (3/18) пациентов.

При проведении ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в контрольной группе отмечалось относительно равномерное распределение РФП в сердечной мышце, структура миокарда отличалась относительной однородностью. Эта картина была расценена нами как вариант нормального равномерного захвата глюкозы кардиомиоцитами. При анализе характера распределения РФП в группе пациентов с НАЖБП и ИР были описаны следующие изменения. Оценивалась плотность печеночной ткани, которая у всех пациентов была ниже нормы и составила в среднем  $38,4 \pm 3,2$  HU (при нормальных значениях плотности печени более 50 HU). При оценке метаболической активности миокарда в этой группе пациентов при визуальном анализе отмечалась выраженная диффузная неравномерность распределения РФП. Такие проявления в первую очередь отражают анатомическую (гистологическую) неоднородность миокарда, не всегда связана со снижением миокардиального кровотока, и в нашем исследовании с учетом анализа статических изображений гетерогенность распределения РФП может свидетельствовать о наличии зон фиброза или жировой ткани в миокарде. На фоне такой диффузной неоднородности изображения у 12 пациентов (66,7%) этой группы можно было выделить зоны гипометаболизма – снижение накопления РФП. Эти зоны по площади не превышали  $12,24 \text{ см}^2$  (максимальное значение). Такое снижение захвата миокардом глюкозы наблюдалось у пациентов с типами ремоделирования в виде концентрической (5 пациентов) и эксцентрической (7 пациентов) гипертрофии ЛЖ. На фоне участков сниженного накопления РФП отмечались мелкие (5-7 мм) зоны парадоксального накопления глюкозы. У 2 пациентов (11,1%) были описаны зоны гиперметаболизма размерами 7,8 и 3,4 см с повышенным накоплением РФП. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии, возможно, были отражением зон жировой инфильтрации или фибротических изменений миокарда (Рисунок 13).

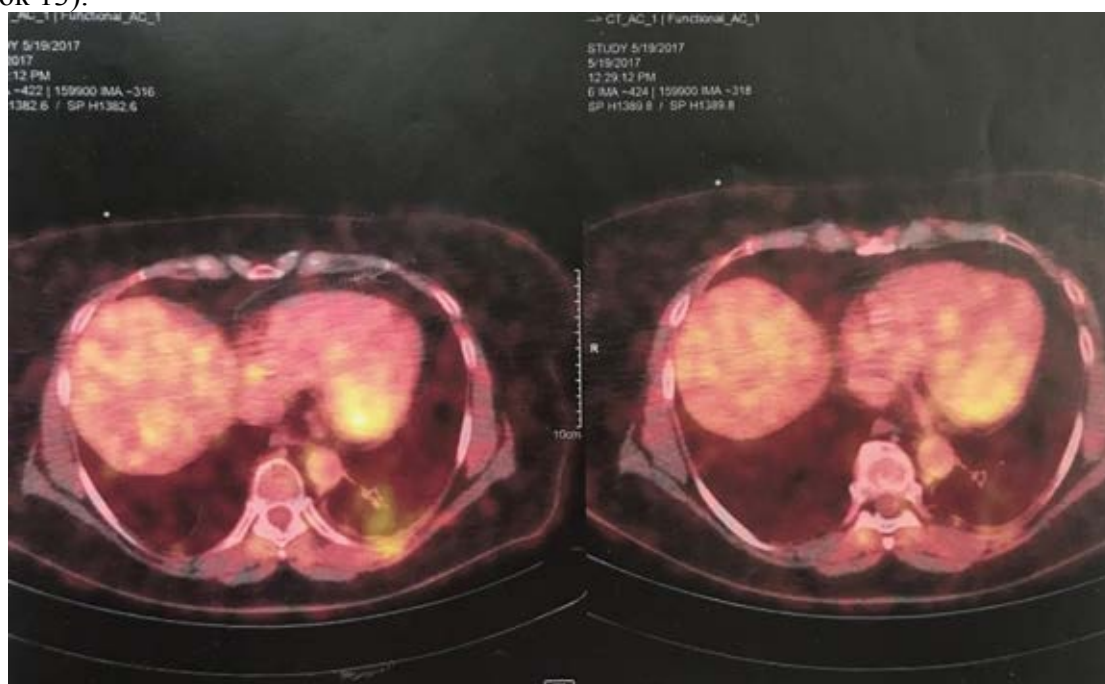


Рисунок 13 – Изменения в печени и миокарде при проведении ПЭТ-КТ исследования

Проведенное исследование показало, что у пациентов с НАЖБП и ИР с измененными геометрическими параметрами сердца, изменением сферичности миокарда ЛЖ и формированием различных типов ремоделирования в клетках сердечной мышцы изменяется интенсивность и характер метаболизма глюкозы, свидетельствующие о наличии миокардиальной метаболической дисфункции. Можно полагать, что при наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется скорость утилизации глюкозы, трансмембранного ее переноса в кардиомиоциты. В результате формирования метаболической дисфункции возникают изменения геометрических параметров сердца, формируются различные типы ремоделирования левого желудочка (Рисунок 14).

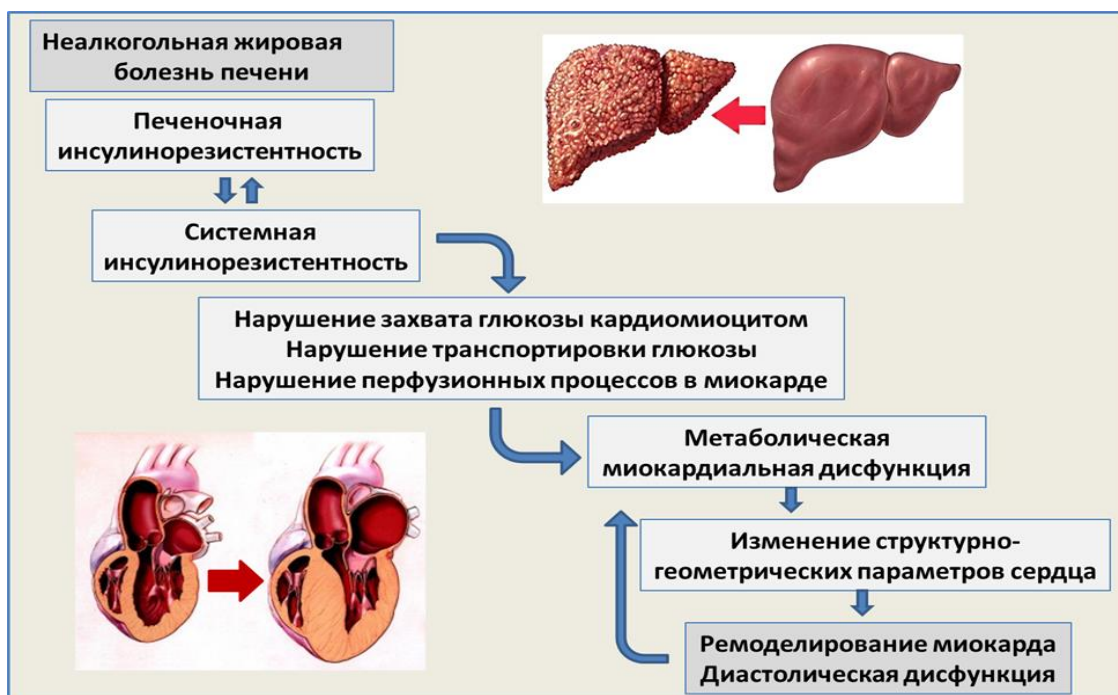


Рисунок 14 – Формирование гепатокардиальных связей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью

Изучение перфузии и метаболизма глюкозы в миокарде представляет собой важный механизм в понимании патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР. В развитии метаболической дисфункции миокарда важную роль играет комплекс механизмов, патогенетически связанных с ИР, метаболическими нарушениями и патологическими изменениями в печени. По результатам настоящего исследования мы можем сделать вывод, что у пациентов с НАЖБП и ИР изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка. В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит нарушенная чувствительность кардиомиоцитов к инсулину, нарушение метаболизма глюкозы, обуславливающие развитие метаболической миокардиальной дисфункции миокарда.

#### ***Пятилетние клинические исходы и прогрессирование метаболических нарушений в изучаемых группах***

Пациенты, обследованные на первом этапе (2009-2010 гг.), были приглашены через пять лет (2014-2015 гг.) для динамического наблюдения, проведения контрольного лабораторного и инструментального обследования. Группа наблюдения составила 627

человек (364 мужчины и 263 женщины). Был проведен анализ клинических исходов и прогрессирования метаболических факторов риска. Клинические исходы оценивались по развитию в течение 5 лет заболеваний и состояний, патогенетически связанных с ИР и НАЖБП: СД 2-го типа, АГ, различные формы ИБС, атерогенная дислипидемия, проявления атеросклероза, морбидное ожирение. Были проанализированы как отдельно выявленные нозологические формы, так и их коморбидность (Таблица 16).

Таблица 16. Частота встречаемости отдельных нозологических форм в изучаемых группах

Заболевание / состояние	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
СД 2 типа	9 (4,6%)	15 (9,0%)*	2 (1,8%)	-
Артериальная гипертензи	29 (14,8%)	28 (16,8%)	17 (14,9%)	18 (12,0%)
ИБС	9 (4,6%)	14 (8,4%)*	4 (3,5%)	2 (1,3%)
Нарушения сердечного ритма	19 (9,7%)	14 (8,4%)	6 (5,2%)	9 (6,0%)
Дислипидемия	11 (5,6%)	17 (10,2%)*	20 (17,5%)**	3 (2,0%)
Атеросклероз	57 (29,1%)**	66 (39,5%)**	53 (46,5%)**	15 (10,0%)
Морбидное ожирение	1 (0,5%)	3 (1,8%)	1 (0,9%)	-

\*p<0,05; \*\*p<0,0001

На 1 этапе нашего исследования одним из критериев исключения был СД 2-го типа. Через 5 лет наблюдения было выявлено 26/627 случаев СД 2-го типа (9 мужчин и 17 женщин), что составило 4,1% в общей группе. Из 26 пациентов с диабетом 24 человека имели ИР: достоверно чаще СД 2-го типа был диагностирован среди пациентов с ИР+НАЖБП – в 9,0% случаев, а также у пациентов с изолированной ИР – в 4,6% случаев. В течение 5 лет у 92 из 627 пациентов была диагностирована АГ (по критериям ВНОК) и назначена гипотензивная терапия (в различных стандартных сочетаниях), что составило 14,7% случаев в общей группе. Диагноз ИБС, подтвержденный результатами стандартных алгоритмов обследований и заключением кардиолога, в течение 5 лет в исследуемой группе был установлен в 12,3%. В нашем исследовании было выявлено три формы ИБС: стенокардия различных функциональных классов (n=26), безболевая ишемия миокарда (n=3), нарушения сердечного ритма (n=48). По сравнению с группой контроля достоверно чаще в течение 5 лет стенокардия развивалась у пациентов с ИР+НАЖБП – в 7,2% случаев, в то время как при изолированной НАЖБП стенокардия развивалась в 2,6% случаев, при изолированной ИР – в 4,6% случаев. Во всех группах эта форма ИБС развивалась чаще у мужчин. Нарушения сердечного ритма были представлены как собственно аритмиями, так и нарушениями внутрисердечной проводимости. Среди аритмий встречались наджелудочковые экстрасистолии, желудочковые экстрасистолии и их сочетание. У 7 пациентов сформировалась мерцательная аритмия.

При формировании нарушений ритма и АГ были отмечены некоторые закономерности. Среди пациентов, которые на этапе включения имели измененную геометрию сердца с признаками ремоделирования, в 89,6% случаев были выявлены

нарушения ритма, а в 90,2% случаев диагностирована АГ. Было отмечено, что АГ чаще формируется при гипертрофических типах ремоделирования, характерных для ИР+НАЖБП. В тоже время различные виды нарушений ритма развиваются чаще при концентрических типах, более типичных для пациентов с ИР. У пациентов с АГ и у пациентов с нарушениями сердечного ритма чаще всего отмечена была концентрическая гипертрофия ЛЖ. В нашем исследовании именно этот тип ремоделирования оказался наиболее прогностически неблагоприятным: на фоне концентрической гипертрофии ЛЖ в 48,9% случаев формировалась АГ и в 41,7% – нарушения сердечного ритма.

В течение 5 лет различные виды атерогенной дислипидемии, требующие медикаментозного лечения были выявлены у 9,3% пациентов. Наибольшее количество пациентов с дислипидемией отмечено в группе с изолированной НАЖБП – 17,5%, среди пациентов с ИР+НАЖБП дислипидемия была выявлена у 10,2%, в группе пациентов с изолированной ИР – у 5,6%. Среди пациентов с НАЖБП формировались наиболее неблагоприятные атерогенные типы дислипидемий, требующие назначения медикаментозной коррекции.

На этапе включения в исследование критерием невключения было ожирение II и III стадии по ВОЗ. Через 5 лет наблюдения развитие морбидного ожирения было отмечено у 4 пациентов (0,6%) исследуемой группы. Эти пациенты имели коморбидные проявления в виде СД 2-го типа, ИБС, АГ 3 стадии и признаки дислипидемии.

Через 5 лет наблюдения были проанализированы коморбидные состояния, развившиеся у пациентов изучаемых групп. В нашем исследовании не встречались пациенты, у которых в течение 5 лет было диагностировано отдельно взятое одно заболевание, как правило, встречались сочетания нозологических форм с метаболическими факторами риска. Наиболее неблагоприятной группой по частоте развития коморбидных состояний и по количеству компонентов коморбидности является сочетание ИР+НАЖБП. В этой группе коморбидные состояния были отмечены у 22,8% пациентов, в группе с изолированной ИР – у 17,9%, в группе с изолированной НАЖБП – 17,5%. Пациенты с изолированной НАЖБП по сравнению с ИР+НАЖБП имеют более благоприятный прогноз формирования коморбидности в течение 5 лет.

Через 5 лет наблюдения проведена оценка состояния печени в нашей группе наблюдения. У пациентов с НАЖБП появились признаки ИР (по индексу НОМА-ИР) в 16,7% случаев, а у пациентов с ИР в 25,0% случаев через 5 лет сформировалась НАЖБП, а в контрольной группе через 5 лет признаки НАЖБП были выявлены у 4,6%, а ИР (по индексу НОМА-ИР) сформировалась у 6,0% человек. При расчете шансов возникновения НАЖБП и ИР по сравнению с группой контроля было показано, что шансы формирования НАЖБП у пациентов с ИР в 2,2 раза выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП в течение 5 лет.

При оценке прогрессирования стеатогепатита в течение 5 лет наблюдения в нашей группе среди пациентов с ИР+НАЖБП достоверно выше стали средние показатели АЛТ, появилась тенденция к увеличению встречаемости клинико-лабораторной формы стеатогепатита, а также достоверно чаще стала встречаться умеренно выраженная активность НАСГ.

Не вызывает сомнений, что современным «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени с морфологической оценкой выраженности стеатоза, воспалительной инфильтрации и фиброзных изменений в ткани печени. В нашей работе была сформирована группа из 24 пациентов (20 женщин и 4 мужчины со средним возрастом  $46,8 \pm 1,9$  лет и ИМТ  $28,5 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>) с клинико-лабораторными и инструментальными признаками НАЖБП, которая характеризовалась стойким повышением аминотрансфераз, сохранявшимся в течение длительного времени. По результатам морфологического исследования печени в нашем исследовании преобладала гистологическая картина жировой инфильтрации умеренной степени выраженности (жировая инфильтрация 5-33% гепатоцитов или S1 по Kleiner выявлена в 58,3%

наблюдений) с минимальной степенью активности воспалительно-некротических изменений (индекс гистологической активности 4-8 баллов или A1 по Knodell в 54,2% наблюдений) и начальными проявлениями фиброза печени (фиброз F0+F1 по Knodell в 75,0%). Морфологическая картина цирроза печени в нашем исследовании не встречалась.

Для оценки диагностической точности метода ультразвуковой эластометрии результаты, полученные на аппарате «Фиброскан», сравнивались с данными полуколичественной оценки фиброза печени по Knodell (Таблица 17).

Таблица 17 – Выраженность фиброза печени по данным биопсии и эластометрии

Оценка фиброза по данным эластометрии	Оценка фиброза по данным биопсии				Всего
	F0	F1	F2	F3	
F0	3 (12,5%)	0	0	0	3 (12,5%)
F1	5 (20,8%)	9 (37,5%)	0	0	14 (58,3%)
F2	0	1 (4,2%)	4 (16,7%)	0	5(20,8%)
F3	0	0	0	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Всего	8 (33,3%)	10(41,7%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	24 (100%)

При сопоставлении данных биопсии и данных эластометрии, выполненной пациентам на аппарате «Фиброскан» оказалось, что максимальная диагностическая точность была получена на стадиях фиброза F2 и F3. На стадии F3 при эластометрии у всех пациентов морфологически также установлена стадия F3, чувствительность и специфичность метода составили 83 и 98% соответственно. При эластометрии на стадии F2 из 5-ти пациентов у 4-х при биопсийном исследовании верифицирован фиброз стадии F2, чувствительность и специфичность были 90 и 92% (Таблица 18).

Таблица 18 – Оценка чувствительности и специфичности стадий фиброза по эластометрии

Стадия фиброза по ЭМ	F0	F1	F2	F3
Чувствительность, 95%-ый доверительный интервал	39% [15-69%]	90% [57-98%]	90% [46-98%]	83% [31-98%]
Специфичность, 95%-ый доверительный интервал	97% [77-100%]	64% [38-83%]	92% [74-98%]	98% [82-99%]
Прогностическая ценность положительного результата	13,22	2,52	12,60	38,33
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,63	0,16	0,11	0,17

Точность эластометрии была значительно ниже при начальных стадиях фиброза печени. При гистологическом исследовании фиброз не был подтвержден у 8 человек (33,3%), в то время как при эластометрии фиброз не был выявлен у 3 пациентов (12,5%). Ложноотрицательный результат при эластометрии составил почти 20%. С другой стороны, стадия F1 при эластометрии была выявлена у 14 пациентов, в то время как гистологическая картина, соответствующая стадии F1, была лишь у 10 пациентов, а у остальных 4 пациентов в гепатобиоптатах фиброз не выявлялся (морфологически стадия F0). Таким образом, у 4 пациентов (16,6 %) с отсутствием морфологических проявлений фиброза печени имел место ложноположительный результат эластометрии. Показатель чувствительности метода для стадии F1 составил 90%, специфичности – 64%.

Анализ результатов эластометрии, биохимического исследования крови и основных показателей морфологической картины печени у обследованных больных позволил определить факторы, влияющие на диагностическую точность метода. Расхождение

данных эластометрии и биопсии печени наблюдалось у больных с наличием биохимической активности патологического процесса, а именно у всех пациентов с ложноположительным результатом эластометрии были значительно повышены уровни ГГТП, а у 3 пациентов – уровень общего билирубина крови. Вероятно, указанные лабораторные маркеры холестаза могут отрицательно влиять на диагностическую точность метода, кроме того, именно эти показатели входят в формулу расчета стадии фиброза печени, являясь суррогатными маркерами фиброза. Другим фактором, определяющим погрешность метода ультразвуковой эластометрии, является степень выраженности стеатоза печени. При проведении морфологического анализа у 100% больных с НАЖБП был верифицирована крупнокапельная жировая дистрофия, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При оценке индекса стеатоза S1 (жировая инфильтрация 5-33%) установлен у 14 пациентов (58,3%), S2 (жировая инфильтрация 33-66%) – у 8 (33,3%), S3 (жировая инфильтрация >66%) – у 2 пациентов (8,3%). Анализируя результаты эластометрии и особенности гистологической картины, было отмечено, что в биоптатах пациентов с ложноположительным определением стадии фиброза печени (по данным эластометрии) индекс стеатоза был максимальным и соответствовал степени S3. Именно этим, вероятно, и объясняется погрешность результатов фибросканирования печени у пациентов с НАЖБП, при которой необходимо учитывать наличие жировой инфильтрации печени.

### ***Эффективность немедикаментозных методов лечения и патогенетической лекарственной терапии у пациентов с НАЖБП и инсулинорезистентностью***

Всем пациентам с НАЖБП были даны рекомендации изменению образа жизни и по лекарственной терапии. Изменение образа жизни предполагало рекомендации по питанию и по повышению физической активности. Рекомендации по питанию были даны врачом-диетологом и включали в себя различные варианты меню со снижением калорийности до 1300-1500 калорий в сутки. Программа по физическим нагрузкам предусматривала 2-3 еженедельные тренировки по 30-60 минут каждая на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных мероприятий оценивали по снижению массы тела не менее чем на 5% от исходной в течение 6 месяцев.

В качестве стандартной лекарственной терапии пациентам с изолированной НАСГ (без ИР) была рекомендована терапия витамином Е в суточной дозе 400 МЕ, пациентам с ИР+НАСГ был рекомендован прием метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки и витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных лечебных подходов оценивалась в группах через 6 месяцев. Проводилась оценка антропометрических данных (масса тела, ОТ, ИМТ) и биохимических показателей крови по углеводному обмену (глюкоза и инсулин натощак и через 2 часа), липидному обмену (ОХ, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), функциональным пробам печени (АЛТ, АСТ, ГГТП).

Наблюдение за пациентами показало, что изменение образа жизни (уменьшение калорийности питания и регулярные физические нагрузки) по эффективности сопоставимо с проведением лекарственной терапии как у пациентов с ИР+НАЖБП, получавших метформин и витамин Е, так и у пациентов с изолированной НАЖБП, получавших терапию витамином Е. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты по антропометрическим данным, показателям углеводного и липидного обмена. В группе пациентов, которым проводили комплексное лечение, достоверно улучшились показатели массы тела (с  $86,6 \pm 8,18$  до  $78,1 \pm 7,90$  кг,  $p=0,034$ ) и ОТ у женщин (с  $101,3 \pm 11,0$  до  $94,3 \pm 7,51$  кг,  $p=0,41$ ). Отмечено достоверное снижение уровней глюкозы и инсулина натощак: с  $5,73 \pm 0,65$  до  $5,13 \pm 0,55$  ммоль/л, ( $p=0,046$ ) и с  $17,4 \pm 5,26$  до  $11,04 \pm 4,65$  мкМЕ/мл ( $p=0,009$ ) соответственно, а также уровня глюкозы через 2 часа – с  $7,16 \pm 1,47$  до  $5,88 \pm 1,03$



ммоль/л ( $p=0,043$ ). Достоверно улучшились показатели липидного обмена – ОХ (с  $6,52 \pm 0,58$  до  $5,38 \pm 0,21$  ммоль/л,  $p=0,42$ ) и ТГ ( $1,81 \pm 0,66$  до  $1,36 \pm 0,41$  ммоль/л,  $p=0,007$ ). Только в этой группе достоверно снижались не только аминотрансферазы (АЛТ с  $92,0 \pm 21,2$  до  $39,8 \pm 13,9$  Ед/л,  $p < 0,0001$ , и АСТ с  $49,6 \pm 28,1$  до  $26,7 \pm 10,1$  Ед/л,  $p=0,0003$ ), но и ГГТП (с  $47,7 \pm 9,71$  до  $32,2 \pm 9,10$  Ед/л,  $p < 0,0001$ ).

**Разработка алгоритма обследования, диагностики и диспансерного наблюдения с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при инсулинорезистентности**

По результатам проведенного исследования был разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм скрининга инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет.

На этапе скрининга для выявления группы пациентов, которым необходимо проведение углубленного обследования мы предлагаем определение метаболического индекса, основанного на показателях липидного и углеводного обменов. Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ равного или менее 7,0 составляет 93,6%. В этом случае рекомендуется оценка компонентов метаболического синдрома (по критериям IDF, 2005), исключение лабораторных критериев СД 2-го типа. При отсутствии у пациента проявлений метаболического синдрома дальнейшее обследование и диагностика ИР нецелесообразна. При  $МИ > 7$  или при наличии метаболического синдрома следует продолжить обследование на выявление у пациента ИР (Рисунок 15).

**Алгоритм скрининга ИР и НАЖБП к группе 20-65 лет**

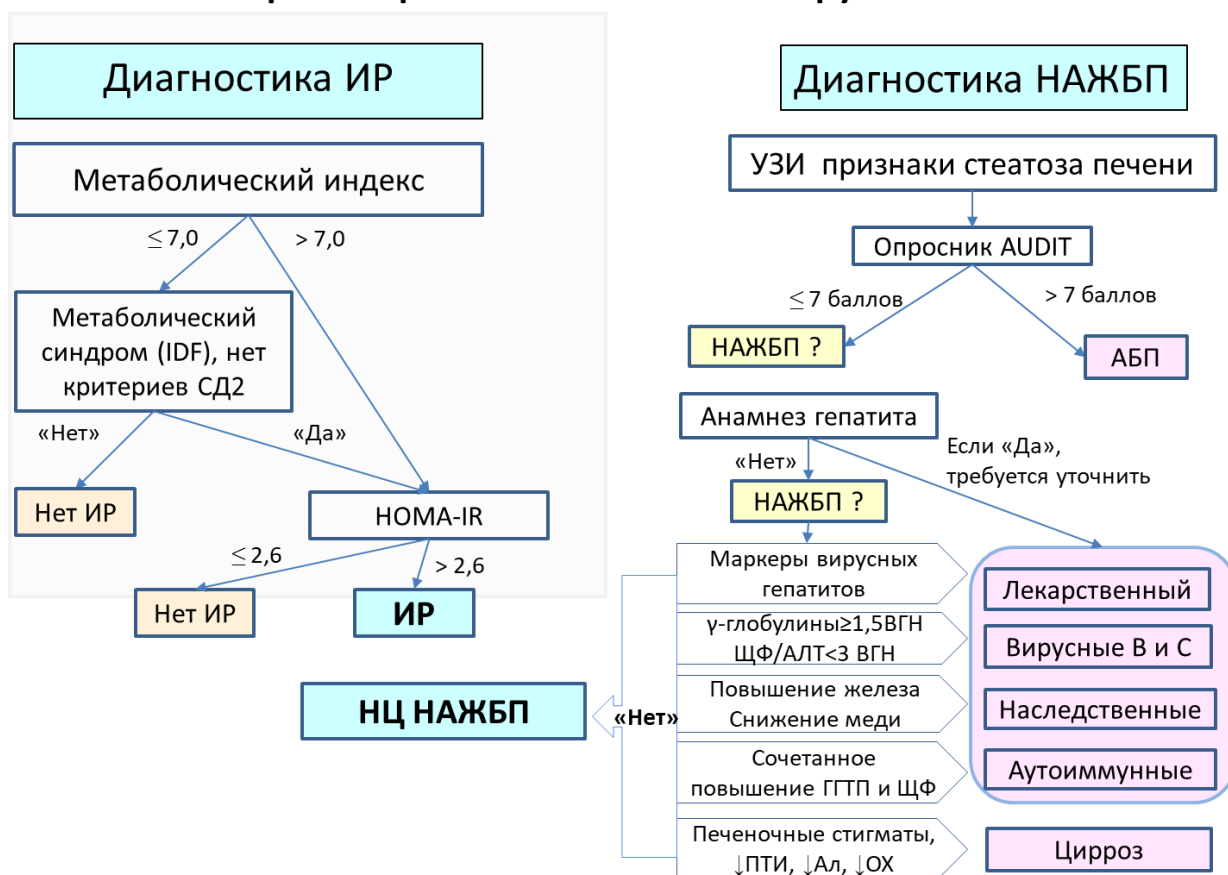


Рисунок 15 – Алгоритм 1 – Скрининг неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет

Клинико-лабораторные нецирротические формы НАЖБП определяются по показателям цитолиза при повышении АЛТ и/или АСТ > 1,5 от ВГН. При повышении аминотрансфераз диагностируется НАСГ, при нормальном значении или повышении не более 1,5 от ВГН диагностируется стеатоз (НАС). Для оценки необходимости дальнейшего обследования используется прогностический расчетный индекс FLI. При НАС в случае FLI < 30 определяется благоприятный прогноз и дополнительного обследования не требуется. В случае FLI от 30 до 60 при НАС и НАСГ определяется менее благоприятный прогноз и рекомендуется дополнительное обследование, проведение ультразвуковой эластометрии для выявления возможного фиброза и его стадии. При НАСГ в случае FLI > 60, прогноз считается самым неблагоприятным и рекомендуется более углубленное обследование, в том числе проведение биопсии печени для оценки степени повреждения печени, выраженности стеатогепатита и оценки стадии фиброза печени с целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания (Рисунок 16).

### Алгоритм дополнительного обследования пациентов с НАЖБП и методы лечения

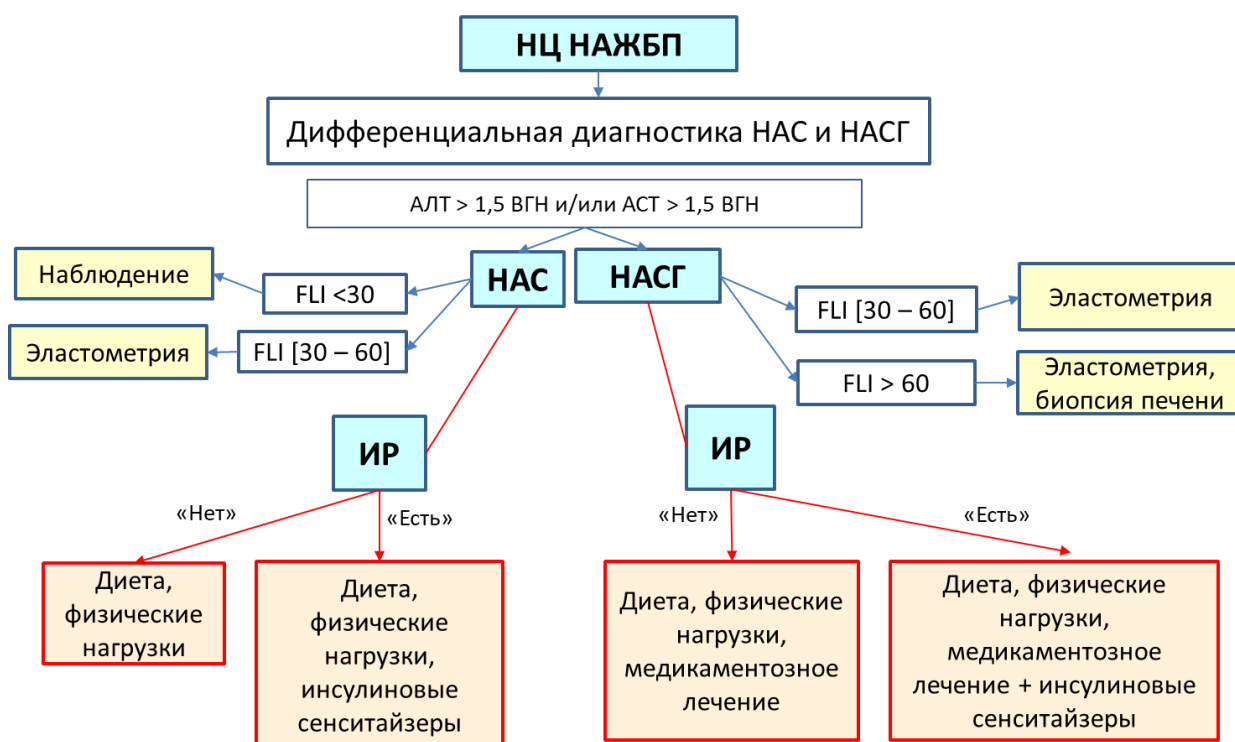


Рисунок 16 – Алгоритм 2 – Дополнительное обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью и методы лечения

Тактика лечения определяется наличием или отсутствием инсулинорезистентности. Всем пациентам с НАЖБП рекомендуется изменение образа жизни в виде диеты и физических нагрузок. При НАС в сочетании с ИР рекомендуется проведение лечения инсулиновыми сенситайзерами. При наличии НАСГ и ИР кроме назначения инсулиновых сенситайзеров рекомендуется дополнительная терапия препаратами с гепатопротективным действием.



## ВЫВОДЫ

1. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции пациентов амбулаторно-поликлинического звена составляет 24,9%, распространенность инсулинорезистентности – 30,9%, а их сочетание регистрируется у 16,4% пациентов. Данные свидетельствуют о высокой распространенности данных состояний при их бессимптомном течении.

2. Предложенный Метаболический индекс дает качественную и количественную оценку состояния инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, демонстрируя 75,7%-ую чувствительность и 89,1%-ую специфичность. Индекс рассчитывается с использованием рутинных лабораторных показателей, не является дорогостоящим, что при его высокой информативности позволяет использовать разработанный индекс на этапе скрининга для исключения ранних метаболических изменений и на качественно новом научно-практическом уровне выделить группу, требующую дополнительного обследования.

3. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности характеризуется более выраженным повреждением печени (стеатогепатит встречается в 2 раза чаще, чем при изолированной неалкогольной жировой болезни печени), сопровождается формированием ранних нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе – в 27,0%, нарушенная гликемия натощак – в 24,5%), развитием неблагоприятных атерогенных типов дислипидемий (тип IIb – в 31,0%, тип IIa – в 29,2%) и более выраженным (в 30,1% случаев) атеросклеротическим поражением брахицефальных артерий.

4. Инсулинорезистентность утяжеляет течение неалкогольной жировой болезни печени и обуславливает необходимость ее рассмотрения в контексте метаболического синдрома и взаимосвязи с метаболическими факторами риска. Формирование метаболического синдрома по критериям IDF (2005г.) наблюдается у 44,8% пациентов с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности, то время как у пациентов с изолированной неалкогольной жировой болезнью печени без инсулинорезистентности только в 25,6% случаев. При сочетании этих состояний значительно чаще встречаются как отдельные компоненты метаболического синдрома, так и их фенотипические комбинации.

5. Гепатокардиальные связи, наблюдаемые у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях инсулинорезистентности, заключаются в изменении сферичности полостей сердца, формировании ремоделирования миокарда с развитием гипертрофических форм геометрии левого желудочка как с концентрическим вариантом (18,1%), так и с эксцентрическим (23,0%), а также в возникновении диастолической дисфункции, что является прогностически неблагоприятными факторами и реализуется в формировании через 5 лет артериальной гипертензии (в 48,9% случаев) и нарушений сердечного ритма (в 41,7% случаев).

6. В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция. При наличии системной инсулинорезистентности метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-функциональным нарушениям миокарда. Неалкогольная жировая болезнь печени становится предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Использование метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии дает ключ к пониманию метаболических особенностей миокарда, позволяет оценивать его жизнеспособность и структурно-функциональные изменения на ранних доклинических стадиях возникновения патологического процесса.

7. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности обуславливает неблагоприятный пятилетний прогноз по развитию клинических исходов, коморбидных состояний и прогрессированию метаболических нарушений. Кроме того, через 5 лет наблюдения возникновение неалкогольной жировой болезни печени зарегистрировано у пациентов с инсулинорезистентностью в 25,0% случаев в то время как у пациентов с гепатозом признаки инсулинорезистентности формируются в 16,7% случаев.

8. Высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени в популяции имеют пациенты с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением, при этом максимальный шанс имеют пациенты с инсулинорезистентностью – в 8,07 раза выше по сравнению с группой контроля. Пациенты с абдоминальным ожирением демонстрируют меньшие значения риска развития стеатоза – в 6,24 раза по сравнению с группой контроля.

9. Изменение образа жизни по эффективности сопоставимо с проведением патогенетической лекарственной терапии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и инсулинорезистентностью, получавших комбинацию метформина и витамина Е, и у пациентов с изолированным стеатогепатитом, получавших терапию только витамином Е. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты по антропометрическим данным, показателям углеводного и липидного обменов.

10. Алгоритм обследования, диагностики и диспансерного наблюдения с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при инсулинорезистентности, обеспечивает выбор адекватных и своевременных лечебно-профилактических мероприятий, эффективность которых оценивается по динамике клинических, лабораторных и инструментальных методов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Высокая распространенность, клиническая и медико-социальная значимость неалкогольной жировой болезни печени обуславливают необходимость ее активного выявления на ранних этапах с использованием предложенных нами алгоритмов, включающих расчетные математические индексы, что позволит осуществить своевременные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

2. При выявлении признаков неалкогольной жировой болезни печени пациенту необходимо проводить скрининг инсулинорезистентности с помощью разработанного Метаболического индекса, являющегося простым, доступным и высокоинформативным способом диагностики ранних метаболических нарушений, что позволит выделить группу пациентов, требующих дополнительного обследования.

3. Принимая во внимание высокий риск развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью, пациентам с выявленным стеатозом или стеатогепатитом следует проводить скрининг на наличие заболевания сердечно-сосудистой системы. И наоборот, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо дополнительное обследование для определения у них жировой болезни печени и инсулинорезистентности, которые отягощают течение кардиоваскулярной патологии. Подобный «перекрестный» скрининг позволит эффективно осуществлять комплекс мероприятий первичной и вторичной профилактики формирования и прогрессирования кардиометаболических заболеваний.

4. В связи с формированием у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью субклинической метаболической миокардиальной дисфункции следует обращать внимание на развитие у них прогностически неблагоприятных типов ремоделирования левого желудочка и нарушение диастолической функции с целью проведения необходимых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. 5) Всем пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени и

инсулинорезистентностью рекомендован комплексный лечебный подход с обязательными рекомендациями по изменению образа жизни, а также проведением патогенетической медикаментозной терапии, что в комплексе демонстрирует наилучшие результаты динамики клинических данных, показателей углеводного и липидного обменов и функциональных проб печени и позволяет осуществлять эффективные лечебно-профилактические мероприятия.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ройтберг, Г. Е. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Н. В. Кондратова, Т. И. Ушакова // Гепатология. – 2005. – № 5. – С. 30-35.
2. Метаболический синдром / Под ред. Г. Е. Ройтберга. – Москва: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
3. Ройтберг, Г. Е. Клинические и ультразвуковые характеристики печени и желчного пузыря при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. Е. Платонова, О. О. Шархун // Клиницист. – 2008. – № 3. – С. 9-13.
4. Ройтберг, Г. Е. Связь неалкогольной жировой болезни печени с факторами риска развития атеросклероза / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, О. Е. Платонова, Т. И. Ушакова // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2008. – № 6. – С. 8-10.
5. Ройтберг, Г. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, О. Е. Платонова, Т. И. Ушакова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 7. – С. 20-24.
6. Ройтберг, Г. Е. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей  $\alpha$ , формирование атерогенной дислипидемии и вероятность развития атеросклероза / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова, О. Е. Серебрякова // Вестник российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 3-6.
7. Ройтберг, Г. Е. Взаимосвязь полиморфизма гена TNF- $\alpha$  с клинико-лабораторными проявлениями синдрома инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова, О. Е. Серебрякова // Профилактическая медицина. – 2011. – № 2 (т. 14). – С. 62-66.
8. Ройтберг, Г. Е. Влияние полиморфизма гена АПФ на риск развития атеросклероза при синдроме инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, Е. В. Аксенов, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова // Врач-аспирант. – 2012. – № 5.3 (т. 54). – С. 428-433.
9. Ройтберг, Г. Е. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, О. О. Шархун, Ж. В. Дорош // Кардиология. – 2012. – № 10 (т.52). – с. 45-50.
10. Ройтберг, Г. Е. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова, О. Е. Платонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 7. – С. 3-9.
11. Ройтберг, Г. Е. Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Т. И. Ушакова, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун, Е. А. Трубино // Патент на изобретение RUS 2493566 20.09.2013.
12. Ройтберг, Г. Е. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова, Е. А. Трубино // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 3 (т.10). – С. 264-274.

13. Ройтберг, Г. Е. Диагностические возможности мониторинга фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 64-65.
14. Ройтберг, Г. Е. Новый метаболический индекс в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Ж. В. Дорош // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – №12(112). – С. 13-19.
15. Ройтберг, Г. Е. Новый метод скрининговой диагностики инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 9 (т.158). – С. 389-392.
16. Ройтберг, Г. Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – № 2 (т.11). – С. 132-138.
17. Roytberg, G. E. A new method for screening diagnosis of insulin resistance / G. E. Roytberg, Z. V. Dorosh, O. O. Sharkhun // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – № 3 (т.158). – С. 397-400.
18. Шархун, О. О. Трудности диагностики метаболического синдрома в клинической практике / О. О. Шархун // Novainfo.ru. – 2016. – № 57(т. 2). – С. 436-441.
19. Шархун, О. О. Геометрическая модель сердца у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О. О. Шархун // Novainfo.ru. – 2016. – № 55(т. 3). – С. 353-356.
20. Ройтберг, Г. Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – с. 58-62.
21. Ройтберг, Г. Е. Основные формы и клинико-лабораторные варианты неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, О. Е. Платонова // Russian journal of rehabilitation medicine. – 2017. – № 3. – С. 28-33.
22. Платонова, О. Е. Особенности ультразвуковой картины гепатобилиарной системы и поджелудочной железы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О. Е. Платонова, Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Novainfo.ru. – 2017. – № 59 (т.2). – С. 400-405.
23. Ройтберг, Г. Е. Особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Медицина. – 2017. – т. 5. – № 1 (17). – С. 99-107.
24. Ройтберг, Г. Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Медицинский альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 65-68.
25. Шархун, О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как диагноз исключения, трудности диагностики в клинической практике / О. О. Шархун // В сборнике: актуальные вопросы медицинской практики. Сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 62-66.
26. Шархун, О. О. Основные стратегии ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью и инсулинорезистентностью / О. О. Шархун // В сборнике: актуальные вопросы медицинской практики. Сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 3-8.
27. Шархун, О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство факторов риска и патогенетических механизмов / О. О. Шархун // В сборнике: вопросы формирования здорового образа жизни. сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения г.Москвы. – 2018. – С. 24-25.
28. Шархун, О. О. Психоневрологические основы расстройств пищевого поведения при ожирении: современный взгляд на проблему / О. О. Шархун, С. Я. Пахтаева // В

сборнике: вопросы формирования здорового образа жизни. сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции. научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения г. Москвы. – 2018. – С. 15-17.

29. Ройтберг, Г. Е. Клинические исходы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью через 5 лет наблюдения / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 57-63.

30. Ройтберг, Г. Е. Ведение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача первичного звена / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 44-49.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
Апо-А-1	– аполипопротеин А1
Апо-В	– аполипопротеин В
АЛТ	– аланиновая аминотрансфераза
АО	– абдоминальное ожирение
АСТ	– аспарагиновая аминотрансфераза
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВНОК	– Всероссийское научное общество кардиологов
ГБ	– гипертоническая болезнь
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГЛП	– гиперлипопротеидемия
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ДД	– диастолическая дисфункция
ДИ	– доверительный интервал
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММ	– индекс массы миокарда
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
ИС	– индекс сферичности
КА	– коэффициент атерогенности
ЛЖ	– левый желудочек
МИ	– метаболический индекс
МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАС	– неалкогольный стеатоз
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
НГН	– нарушение гликемии натощак
НТГ	– нарушение толерантности к глюкозе
ОТ	– окружность талии
ОТС	– относительная толщина стенки
ОХ	– общий холестерин
ОШ	– отношение шансов
ПЭТ-КТ	– позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией
РФП	– радиофармпрепарат
САД	– систолическое артериальное давление
СД	– сахарный диабет
ТГ	– триглицериды
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХС ЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ЭХО-КГ	– эхо-кардиография
А, м/с	– позднее диастолическое наполнение левого желудочка
DT, с	– время замедления раннего диастолического наполнения
Е, м/с	– максимальная скорость раннего пика диастолического наполнения
НОМА-IR	– индекс инсулинорезистентности
IDF	– международная федерация диабета
IVRT, м/с	– время изоволюмического расслабления
FLI	– индекс жирового гепатоза
<sup>18</sup> F-ФДГ	– фтордезоксиглюкоза
VAI	– индекс жировой ткани