

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-50-57>

Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у молодых мужчин на фоне неалкогольной жировой болезни печени

Яковлева С. В.^{1,2}, Пирогова И. Ю.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, Челябинская обл., 454092, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, ул. Энгельса, 4, Челябинская обл., 454080, Россия

Для цитирования: Яковлева С. В., Пирогова И. Ю. Взаимосвязь кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у молодых мужчин на фоне неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;206(10): 50–57. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-50-57

✉ Для переписки:
Яковлева София Васильевна
ysv9090831979@gmail.com

Яковлева София Васильевна, аспирант кафедры факультетской терапии; заведующая отделением терапии
Пирогова Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии

Резюме

EDN: IDFFMY

Цель исследования. Поиск взаимосвязи кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у молодых мужчин на фоне НАЖБП.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование. В исследование включены 102 мужчины в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющие жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП. У 70 человек была подтверждена НАЖБП. Все пациенты были разделены на две группы: группа I — лица с НАЖБП (n=70); группа II — лица без НАЖБП (n=32); различия по возрасту статистически не значимы. Всем пациентам, вошедшим в исследование, проводилось лабораторно-инструментальное исследование.

Результаты. У 68,6% мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющих ранее жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП, был поставлен данный диагноз, из них в 100% случаев был диагностирован стеатоз печени, в 60,0% — НАСГ, в 34,3% фиброз печени на фоне стеатоза и НАСГ, патологические изменения печени в большинстве случаев носили сочетанный характер и нарастали по мере прогрессирования стеатоза. У пациентов с НАЖБП преобладают такие кардиометаболические факторы риска, как абдоминальное ожирение, НАСГ и артериальная гипертензия. У пациентов с НАЖБП отмечено достоверное повышение лабораторных маркеров кардиометаболического риска на фоне недостаточной обеспеченности 25(ОН)Д, данные нарушения усугубляются по мере прогрессирования стеатоза. Выявленные взаимосвязи указывают на высокий сердечно-сосудистый риск и ухудшение прогноза жизни молодых мужчин с НАЖБП. У пациентов с НАЖБП количество лабораторных маркеров кардиометаболического риска составляет от 4 и более у одного пациента, тогда как у их сверстников без НАЖБП — не более 2-х компонентов.

Заключение. Расширение представлений о роли витамина Д в патологических механизмах у лиц молодого возраста на фоне НАЖБП позволит установить контроль над прогрессированием инсулинорезистентности за счет своевременного скрининга и дотации витамина Д.

Ключевые слова: кардиометаболические факторы риска, неалкогольная жировая болезнь печени, витамин Д, молодые мужчины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Relationship between cardiometabolic risk factors and 25(OH)D levels in young men with non-alcoholic fatty liver disease

S. V. Yakovleva^{1, 2}, I. Yu. Pirogova¹

¹ South Urals State Medical University, 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Chelyabinsk region, 454092, Russia

² Medical Center "Lotos", 4, Engels str., Chelyabinsk, Chelyabinsk region, 454080, Russia

For citation: Yakovleva S. V., Pirogova I. Yu. Relationship between cardiometabolic risk factors and 25(OH)D levels in young men with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;206(10): 50–57. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-50-57

✉ **Corresponding author:**

Sofia V. Yakovleva
ysv9090831979@gmail.com

Sofia V. Yakovleva, postgraduate student, Department of Faculty Therapy; Head of the Department of Therapy;
ORCID: 0000-0001-6945-5060, SPIN: 3999-3370

Irina Yu. Pirogova, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Faculty Therapy; SPIN: 1101-0418

Summary

Purpose of the study. Search for the relationship between cardiometabolic risk factors and 25(OH)D levels in young men with NAFLD.

Materials and methods. A one-time study was carried out. The study included 102 men aged 18 to 44 years with no complaints and a verified diagnosis of NAFLD. NAFLD was confirmed in 70 people. All patients were divided into two groups: group I — persons with NAFLD (n=70); group II — persons without NAFLD (n=32); age differences are not statistically significant. All patients included in the study underwent laboratory and instrumental examination.

Results. In 68.6% of men aged 18 to 44 years who had no previous complaints and a verified diagnosis of NAFLD, this diagnosis was made, of which steatosis of the liver was diagnosed in 100% of cases, NASH was diagnosed in 60.0%, in 34, 3% liver fibrosis on the background of steatosis and NASH, pathological changes in the liver in most cases were of a combined nature and increased with the progression of steatosis. Cardiometabolic risk factors such as abdominal obesity, NASH, and arterial hypertension predominate in patients with NAFLD. Patients with NAFLD showed a significant increase in laboratory markers of cardiometabolic risk against the background of insufficient supply of 25(OH)D; these disorders worsen as steatosis progresses. The identified relationships indicate a high cardiovascular risk and a worse prognosis for the life of young men with NAFLD. In patients with NAFLD, the number of laboratory markers of cardiometabolic risk is 4 or more in one patient, while their peers without NAFLD have no more than 2 components.

Conclusion. Expanding our understanding of the role of vitamin D in pathological mechanisms in young people with NAFLD will make it possible to control the progression of insulin resistance through timely screening and vitamin D supplementation.

Keywords: cardiometabolic risk factors, non-alcoholic fatty liver disease, vitamin D, young men

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, особенно часто встречающееся у больных с атеросклерозом или его осложнениями, такими как инфаркт миокарда, инсульт [1, 2] и представляющее собой печеночный компонент метаболического синдрома [3]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность НАЖБП в мире составляет от 6 до 35% [4, 5]. НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза, т.е. аккумуляции жира более чем в 5% гепатоцитов, до некротического воспаления и фиброза, приводя

к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), а в некоторых случаях – к циррозу печени и даже к гепатоцеллюлярной карциноме [6]. При НАЖБП дислипидемия характеризуется повышенным уровнем триглицеридов (ТГ), снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличением количества малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), так называемая «атерогенная липидная триада» [7]. Атерогенная дислипидемия, вызванная НАЖБП, повышает сердечно-сосудистый риск [8]. Так, например, повышенные концентрации ЛПНП являются фактором риска

развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, а НАЖБП, в свою очередь, независимо связана с повышенным количеством ЛПНП-частиц [9]. НАЖБП ассоциируется с субклиническим атеросклерозом, критериями которого являются повышение артериальной жесткости, нарушение вазодилатации и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. В свою очередь, толщина комплекса интима-медиа – достоверный показатель субклинического атеросклероза и отражает прогрессию атеросклероза у больных с НАЖБП [10]. При этом регрессия НАЖБП приводит к уменьшению роста толщины комплекса интима-медиа [11]. Ряд исследователей считает, что именно печеночный жир, а не висцеральная жировая ткань является основным предиктором развития инсулинорезистентности и не связано с ожирением [12, 13]. Известно, что НАЖБП повышает риск развития ССЗ наряду с традиционными факторами риска [14]. Возможными механизмами повышения сердечно-сосудистого риска, индуцированного НАЖБП, служат оксидативный стресс, субклиническое воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция и нарушение секреции адипоцитокинов [15, 16]. Такие кардиометаболические факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2) часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у пациентов [17]. Таким образом, НАЖБП можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития ССЗ. Тесная связь НАЖБП с ССЗ предопределяет

поиск современных возможностей и перспектив в управлении глобальным кардиометаболическим риском. Данное понятие объединяет как классические факторы риска, такие как возраст, мужской пол, курение, дислипидемия и др., так и кластер, непосредственно ассоциированный с висцеральным ожирением и инсулинорезистентностью. Патогенез метаболического синдрома и НАЖБП сложен и не до конца понятен. Известно, что уровень 25(ОН)Д – основного метаболита витамина D, присутствующего в крови, – играет важную роль в развитии главного связующего звена всех компонентов метаболического синдрома – резистентности к инсулину [12, 13]. Так, например, у пациентов с ожирением и НАЖБП, уровень 25(ОН)Д положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину [18, 19]. Установлено, что витамин D играет значимую роль в развитии и прогрессировании наиболее актуальных ССЗ и возникновении ключевых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, ожирение и СД2 [20–23]. В настоящее время в литературе не очень много исследований по взаимосвязи кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у лиц молодого возраста. В данном исследовании мы провели анализ результатов инструментально-лабораторного обследования молодых мужчин с НАЖБП, с целью поиска взаимосвязи кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у лиц молодого возраста на фоне НАЖБП.

Цель исследования: поиск взаимосвязи кардиометаболических факторов риска и уровня 25(ОН)Д у молодых мужчин на фоне НАЖБП.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование (cross-sectional study, поперечное, кросс-секционное, сквозное или исследование поперечного среза/сечения). Проводилось анкетирование пациентов с использованием стандартизированных медицинских опросников, включающих необходимые вопросы о состоянии здоровья, наследственности, факторах риска, в том числе курении, приеме алкоголя, физической активности, нарушении пищевого поведения. В ходе исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, в том числе для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени, определение антропометрических данных (рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ)). У всех пациентов, вошедших в исследование, подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (менее 40 г этанола в день для мужчин). Критерии включения в исследование: мужчины от 18 до 44 лет, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: сахарный диабет 1 типа (СД1) или СД2; морбидное и вторичное ожирение; тяжелые соматические и психические заболевания; злоупотребление алкоголем; применение гепатотоксичных препаратов; вирусные гепатиты; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся синдромом мальабсорбции; прием препаратов, содержащих витамин

Д. Обследование и дальнейшее лечение пациентов проводилось на базе отделения терапии ООО МЦ «Лотос», г. Челябинск.

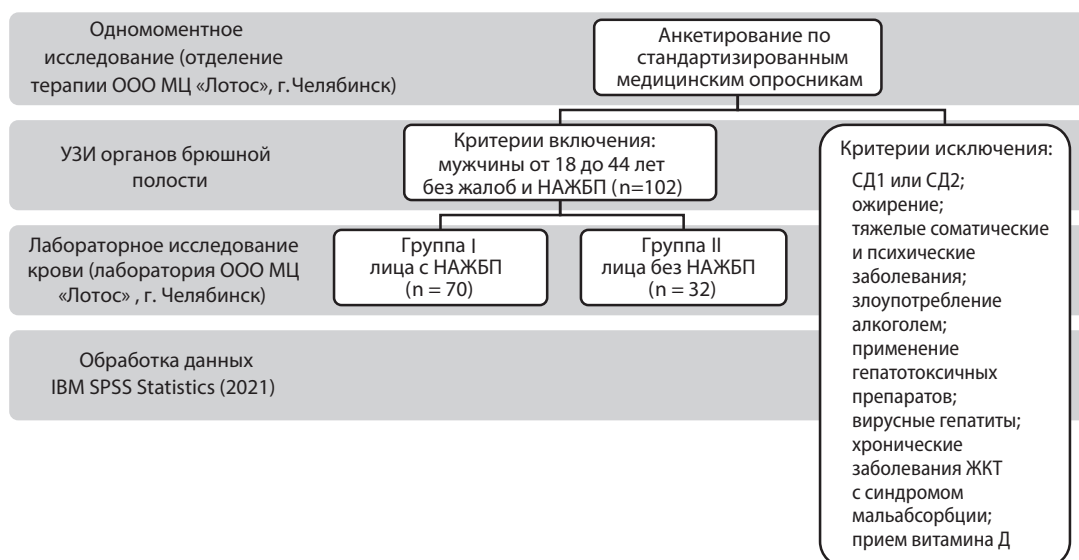
В исследование включены 102 мужчины в возрасте от 18 до 44 лет, соответствующие критериям включения в исследование и не имеющие жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $36,3 \pm 6,5$ лет.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, проведено УЗИ органов брюшной полости на ультразвуковом сканере Voluson E6 (General Electric, США), у 70 человек была подтверждена НАЖБП. Стадии стеатоза и фиброза печени верифицировались методом транзитной эластометрии печени на аппарате FibroScan 502 TOUCH с программным обеспечением CAP (Echosens, Франция). Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени [24], предложенные производителем.

Далее, все пациенты были разделены на две группы: группа I – лица с НАЖБП ($n=70$), средний возраст $37,1 \pm 0,9$ лет; группа II – лица без НАЖБП ($n=32$), возраст $38,2 \pm 1,6$ лет; различия по возрасту статистически не значимы.

Также всем пациентам, вошедшим в исследование, помимо инструментального исследования, проводилось лабораторное исследование

Рисунок 1.
Дизайн исследования
Figure 1.
Study Design



крови. Забор крови производился из локтевой вены утром натощак после не менее 12 часов голодания. Определялись показатели углеводного (глюкоза крови, инсулин, индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) и пуринового обмена (мочевая кислота), липидного спектра крови (общий холестерин (ХС), ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ, коэффициент атерогенности), синтетической функции печени (общий и прямой билирубин), индикаторные ферменты цитолиза (аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ)) и холестаза (щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)), маркеры системного воспаления (С-реактивный белок (СРБ)) и тромбогенного риска (фибриноген), уровень 25(ОН)Д. Исследование крови проводилось на автоматическом иммунохимическом анализаторе ARCHITECT i2000SR (Abbot, США) в клинико-диагностической лаборатории ООО МЦ «Лотос».

Для обработки данных применялся пакет статистического программного обеспечения IBM SPSS Statistics (2021). При объеме выборки больше 20 наблюдений проверялась статистическая гипотеза о нормальности распределения данных по критерию Колмогорова-Смирнова. В случае принятия нулевой гипотезы о нормальном распределении использовались параметрические критерии, в противном случае – непараметрические. Оценка взаимосвязи изучаемых признаков проводилась с использованием метода ранговой корреляции Спирмена, динамических изменений показателей – регрессионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 ($p < 0,05$). Количественные данные представлены в виде средней арифметической и её стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), n – количество наблюдений в выборке; данные частотных показателей представлены процентом от выборки (%). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты и их обсуждение

Все пациенты, вошедшие в исследование, – 102 человека мужского пола (средний возраст $36,3 \pm 6,5$ лет, ИМТ – $28,7 \pm 4,8$ кг/м², ОТ – $99,7 \pm 13,9$ см) – на момент обследования не имели жалоб и верифицированного диагноза НАЖБП. Однако после проведения УЗИ органов брюшной полости, НАЖБП была подтверждена у 70 пациентов, что составило 68,6% от всех пациентов.

Все пациенты с НАЖБП имели абдоминальное (висцеральное) ожирение различных стадий (ОТ $106,2 \pm 1,3$ см), в отличие от пациентов без НАЖБП (ОТ $85 \pm 1,1$ см, $p < 0,05$). Избыточную массу тела имели 24 пациента с НАЖБП, что составило 34,3% от пациентов с НАЖБП, ожирение I–III степени – 46 пациентов (65,7%).

По данным эластометрии печени, у 70 человек был диагностирован стеатоз печени, что составило 100% от пациентов с НАЖБП, из них у 24 человек – фиброз печени (34,3%). При анализе лабораторных маркеров цитолиза, у 42 пациентов с НАЖБП был

верифицирован НАСГ, что составило 60,0% от всех пациентов группы I, у пациентов группы II НАСГ не встречался ($p < 0,05$).

При этом у молодых мужчин с НАЖБП и избыточной массой тела НАСГ регистрировался у 18 человек, что составило 25,7% от пациентов с НАЖБП и 75,0% от пациентов с избыточной массой тела, фиброз 1 степени ($5,9 \pm 0,2$ кПа) на фоне стеатоза 1–2 степени ($263 \pm 5,2$ Дб) – у 5 человек (7,1% и 20,8%, соответственно); у молодых мужчин с ожирением I–III степени НАСГ верифицировался у 24 человек – 34,3% от пациентов с НАЖБП и 51,2% – от пациентов с ожирением, фиброз 1–2 степени ($6,9 \pm 0,2$ кПа) на фоне стеатоза 2–3 степени ($295 \pm 6,2$ Дб) – у 23 человек (32,9% и 52,2%, соответственно).

В большинстве случаев патологические изменения печени у пациентов с НАЖБП носили сочетанный характер и нарастали по мере прогрессирования стеатоза. Регрессионный анализ показал, что стадии НАЖБП у молодых мужчин в зависимости

Таблица 1.

Биохимический профиль у молодых мужчин с НАЖБП и при ее отсутствии в таблице приведены только показатели, имеющие уровень достоверности между группами I и II $p < 0,05$ (*); использовался критерий непараметрической статистики Манна-Уитни.

Table 1.

Biochemical profile in young men with and without NAFLD

Показатели	Группы пациентов	
	группа I лица с НАЖБП (n=70)	группа II лица без НАЖБП (n=32)
Глюкоза (ммоль/л)	5,5±0,1*	4,9±0,1
Инсулин (мкЕд/мл)	16,6±1,3*	7,7±0,5
НОМА-IR	4,4±0,5*	1,7±0,1
Мочевая кислота (мкмоль/л)	405,8±7,3*	360,6±6,5
Холестерин (ммоль/л)	5,7±0,1*	4,8±0,2
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,8±0,1*	3,0±0,2
Триглицериды (ммоль/л)	2,2±0,1*	1,3±0,1
Коэффициент атерогенности	4,5±0,2*	3,2±0,2
АЛТ (ед/л)	62,2±4,8*	24,9±1,9
АСТ (ед/л)	36,2±2,2*	22,2±1,1
ГГТП (ед/л)	52,5±3,2*	27±2,0
СРБ (мг/л)	3,7±0,4*	1±0,1
Фибриноген (г/л)	4,1±0,1*	3±0,1
Витамин Д (25(ОН)Д) (нг/мл)	17,5±0,9*	26,5±1,1

от ИМТ имеют выраженную отрицательную динамику от избыточной массы к ожирению I–III степени: для НАСГ уравнение регрессии $y = 8,6x + 17,1$; величина достоверности аппроксимации $R^2 = 1$, для фиброза – $y = 25,8x - 18,7$; $R^2 = 1$.

Чувствительность и специфичность фибросканирования при выявлении фиброза печени составляет 70 и 90%, соответственно [25, 26]. В нашем исследовании 60,0% пациентов с НАЖБП имели НАСГ. В ряде других исследований, распространенность НАСГ среди данной категории больных составляет 18,5–26%, что можно объяснить различиями в выборках: все пациенты (100%) с подтвержденной НАЖБП в нашем исследовании имели абдоминальное ожирение, тогда как в других исследованиях изучались пациенты с различными типами ожирения [27–30].

Артериальная гипертензия была у 63 пациентов с НАЖБП, что составило 90,0%, пациенты без НАЖБП имели артериальное давление в пределах возрастной нормы ($p < 0,05$).

Биохимический профиль у молодых мужчин с НАЖБП и при ее отсутствии приведен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП отмечено достоверное повышение уровня глюкозы, инсулина, мочевой кислоты, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АЛТ, АСТ, СРБ, фибриногена, коэффициент атерогенности и НОМА-IR. При этом у пациентов с НАЖБП зафиксирован дефицит 25(ОН)Д; $p = 0,001$ для всех указанных значений.

Гипертриглицеридемию при абдоминальном ожирении в настоящее время рассматривают в качестве косвенного маркера наличия у пациентов НАЖБП, так как именно избыточное образование ТГ в гепатоцитах вследствие массивного поступления свободных жирных кислот в печень приводит к развитию стеатоза, а ЛПНП и продукты их перекисного окисления приводят к повреждению и некрозу гепатоцитов [8, 15, 16]. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП гипертриглицеридемию регистрировалась в 62,9% случаев, в отличие от пациентов без НАЖБП – в 18,75% случаев ($p < 0,05$).

Повышенный уровень сывороточных трансаминаз выявляется лишь у 20–21% пациентов с НАЖБП и не определяет стадию и активность процесса, также, как и нормальные показатели АЛТ и АСТ не исключают вероятность существования некротически-воспалительных и фиброзных изменений печени [31, 32]. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП повышенный уровень АЛТ отмечался в 60,0% случаев, АСТ – в 51,4% случаев, при этом у пациентов без НАЖБП данные показатели были в пределах референсных значений ($p < 0,05$). Нормальный уровень сывороточных трансаминаз от 40,0 до 48,6% случаев у пациентов с НАЖБП мы объясняем возможным снижением синтетической функции печени на фоне ее патологических изменений [33, 34].

Повышение у пациентов с НАЖБП в нашем исследовании НОМА-IR и уровня СРБ – маркера хронического сосудистого воспаления, характерного для абдоминального ожирения – подтверждает уже имеющиеся данные о взаимосвязи абдоминального ожирения, воспаления и инсулинорезистентности. Кроме того, высокий уровень СРБ у больных абдоминальным ожирением в сочетании с инсулинорезистентностью ассоциирован с наличием НАСГ [35].

Повышение у пациентов с НАЖБП в нашем исследовании уровня фибриногена – маркера прокоагулянтного риска – также подтверждает уже имеющиеся данные. Фибриноген участвует в развитии сочетанных с НАЖБП нарушений: сердечно-сосудистых и атеросклеротических. Повышение содержания фибриногена наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, СД2 и НАЖБП, а его высокий уровень является независимым предиктором инфаркта миокарда и ССЗ [36].

Уровень 25(ОН)Д или витамина Д, обладающего противовоспалительным, противодиабетическим, ангио- и кардиопротективными свойствами, в группе молодых мужчин с НАЖБП находился в зоне дефицита, как мы показали сейчас и ранее [37], что также расценивается в настоящее время одним из предикторов развития СД2 и ССЗ [38–42]. Сам витамин Д играет важную роль в развитии

Таблица 2.

Частота выявления лабораторных маркеров кардиометаболического риска у молодых мужчин с НАЖБП и при ее отсутствии

Примечание:

в таблице приведены только показатели, имеющие уровень достоверности между группами I и II $p < 0,05$ (*); использовался точный критерий Фишера.

Table 2.

Frequency of detection of laboratory markers of cardiometabolic risk in young men with and without NAFLD

Показатели	Группы пациентов				Всего (n=102)	
	Группа I лица с НАЖБП (n=70)		Группа II лица без НАЖБ (n=32)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипергликемия натощак	45*	44,2	0	0	45	44,2
Инсулинорезистентность	57*	56,4	5	4,7	62	61,1
Гиперурикемия	23*	22,5	4	4,2	27	26,7
Дислипидемия	70*	68,6	22	21,4	92	90,2
Уровень общего холестерина выше 5,0 ммоль/л	58*	57,0	15	15,0	73	72,0
Гипертриглицеридемия	44*	43,6	6	5,9	50	49,5
Уровень ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л	55*	53,4	31	30,7	86	84,1
Уровень ХС ЛПВП ниже 1,03 ммоль/л	28*	27,7	10	9,9	38	37,6
АЛТ	42*	41,2	0	0	42	41,1
АСТ	36*	35,3	0	0	36	35,3

инсулинорезистентности, так, например, у пациентов с ожирением и НАЖБП, уровень 25(ОН)Д положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину [18, 19].

В настоящем исследовании мы показали также сочетанное снижение протективных факторов – витамина Д и ХС ЛПВП, в комплексе с гипертриглицеридемией и инсулинорезистентностью у молодых мужчин с НАЖБП, что, по нашему мнению, как и мнению ряда других авторов играет роль в увеличении сердечно-сосудистого риска и ухудшении прогноза жизни таких пациентов [1, 38–42].

Частота выявления лабораторных маркеров кардиометаболического риска у молодых мужчин с НАЖБП и при ее отсутствии представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что лабораторные маркеры кардиометаболического риска, такие как инсулинорезистентность, гиперурикемия, дислипидемия, гипертриглицеридемия, повышение уровня общего холестерина выше 5,0 ммоль/л и уровня ХС ЛПНП выше 3,0 ммоль/л, снижение уровня ХС ЛПВП ниже 1,03 ммоль/л с различной частотой выявляются у молодых мужчин независимо от наличия НАЖБП. Однако у пациентов с НАЖБП данные изменения регистрируются значимо чаще (от 22,5 до 68,6%), чем у их сверстников без НАЖБП (от 4,2 до 30,7%). Гипергликемия натощак отмечена только у пациентов с НАЖБП в 44,2% случаев; $p=0,001$ для всех указанных значений.

Хотелось бы отметить, что количество лабораторных маркеров кардиометаболического риска у молодых мужчин с НАЖБП составляло от 4 и более у одного пациента, тогда как у их сверстников без НАЖБП – не более 2-х компонентов. Данная тенденция в группе I просматривалась

у 65 пациентов с НАЖБП, что составило 92,9% от пациентов этой группы.

Наши результаты по частоте выявления метаболических нарушений у больных НАЖБП согласуются с данными других исследований. Так, например, показана тесная ассоциация НАЖБП с параметрами метаболического синдрома: хотя бы один из его компонентов имелся более чем у 90,0% пациентов с НАЖБП и ожирением, а по мере увеличения числа составляющих метаболического синдрома возрастала вероятность наличия НАЖБП [43]. По данным ряда исследований, НАЖБП встречается у 34–75% пациентов с различными нарушениями углеводного обмена, а при наличии НАЖБП, инсулинорезистентность выявляется в 70–100% случаев [12, 13], что совпадает с результатами нашего исследования (81,4%).

В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП при стеатозе нарушение углеводного обмена встречалось в 44,2% случаев, дислипидемия – в 65,3%, инсулинорезистентность – в 86,4%; при НАСГ – нарушение углеводного обмена – в 80,4% случаев, дислипидемия – в 96,0%, инсулинорезистентность – в 92,2%. Регрессионный анализ показал, что лабораторные маркеры кардиометаболического риска у молодых мужчин в зависимости от стадии НАЖБП имеют выраженную отрицательную динамику от стадии стеатоза к НАСГ: для нарушения углеводного обмена уравнение регрессии $y=38x+4,4$; величина достоверности аппроксимации $R^2=1$, для дислипидемии – $y=30,7x+34,6$; $R^2=1$, для инсулинорезистентности – $y=5,8x+80,6$; $R^2=1$. Полученные результаты подтверждают данные других исследователей о тесной взаимосвязи НАЖБП с инсулинорезистентностью [12, 13] и усугублении нарушения углеводного обмена по мере прогрессирования НАЖБП [44].

Заключение

В результате проведенного исследования получены следующие результаты:

1. У 68,6% мужчин в возрасте от 18 до 44 лет, не имеющих ранее жалоб и верифицированного

диагноза НАЖБП, был поставлен данный диагноз, из них в 100% случаев был диагностирован стеатоз печени, в 60,0% – НАСГ, в 34,3% фиброз печени на фоне стеатоза и НАСГ, патологические

- изменения печени в большинстве случаев носили сочетанный характер и нарастали по мере прогрессирования стеатоза.
- У молодых мужчин с НАЖБП преобладают такие кардиометаболические факторы риска, как абдоминальное ожирение, НАСГ и артериальная гипертензия и составляют от 60,0 до 100%.
 - У молодых мужчин с НАЖБП отмечено достоверное повышение уровня глюкозы, инсулина, мочевой кислоты, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АЛТ, АСТ, СРБ, фибриногена, коэффициент атерогенности и НОМА-IR на фоне недостаточной обеспеченности 25(ОН)Д. Выявленные взаимосвязи указывают на высокий сердечно-сосудистый риск и ухудшение прогноза жизни молодых мужчин с НАЖБП.
 - У молодых мужчин с НАЖБП лабораторные маркеры кардиометаболического риска регистрируются от 22,5 до 68,6%.

- У 92,9% молодых мужчин с НАЖБП количество лабораторных маркеров кардиометаболического риска составляет от 4 и более у одного пациента, тогда как у их сверстников без НАЖБП – не более 2-х компонентов.
- Лабораторные маркеры кардиометаболического риска у молодых мужчин, такие как нарушение углеводного обмена, дислипидемия и инсулинорезистентность имеют выраженную отрицательную динамику от стадии стеатоза к НАСГ.

Расширение представлений о роли витамина Д в патологических механизмах у лиц молодого возраста на фоне НАЖБП позволит установить контроль над прогрессированием инсулинорезистентности за счет своевременного скрининга и дотации витамина Д.

Литература | References

- Shulyakovskaya A. S., Belova Yu. K., Belova S. A., et al. Assessment of the quality of life in patients with coronary heart disease. *Problems of Social Hygiene, Health and Medical History*. 2020;28(S):857–862. (In Russian) doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s1–857–862.
Шуляковская А. С., Белова Ю. К., Белова С. А. и др. Оценка качества жизни больных ишемической болезнью сердца. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020;28(S):857–862. doi: 10.32687/0869–866X-2020–28-s1–857–862.
- Valbusa F., Bonapace S., Grillo C., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Higher 1-year All-Cause Rehospitalization Rates in Patients Admitted for Acute Heart Failure. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(7): e2760. doi: 10.1097/MD.0000000000002760.
- Demir M., Lang S., Steffen H. M. Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. *J Dig Dis*. 2015 Oct;16(10):541–57. doi: 10.1111/1751–2980.12291.
- Bhala N., Jouness R. I., Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5169–76. doi: 10.2174/13816128113199990336.
- Masarone M., Federico A., Abenavoli L., Loguercio C., Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials*. 2014;9(3):126–33. doi: 10.2174/1574887109666141216111143.
- Younossi Z. M., Stepanova M., Afendy M., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jun;9(6):524–530.e1; quiz e60. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Radu C., Grigorescu M., Crisan D., et al. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Sep;17(3):255–60. PMID: 18836616.
- Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman E. Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014 Dec 4;13:159. doi: 10.1186/s12933–014–0159-y.
- Sugino I., Kuboki K., Matsumoto T., et al. Influence of fatty liver on plasma small, dense LDL-cholesterol in subjects with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(1):1–7. doi: 10.5551/jat.5447.
- Bonci E., Chiesa C., Versacci P., et al. Association of Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Subclinical Cardiovascular Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:213737. doi: 10.1155/2015/213737.
- Bhatia L., Scorletti E., Curzen N., et al. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:13–20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.028.
- Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. 2005 Apr;48(4):634–42. doi: 10.1007/s00125–005–1682-x.
- Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*. 1999 Nov;107(5):450–5. doi: 10.1016/s0002–9343(99)00271–5.
- Drapkina O. M., Yafarova A. A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: state of the art. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):645–650. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650.
Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):645–650. doi: 10.20996/1819–6446–2017–13–5–645–650.
- Dowman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010 Feb;103(2):71–83. doi: 10.1093/qjmed/hcp158.
- Diehl A., Li Z., Lin H., Yang S. Cytokines and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005 Feb;54(2):303–6. doi: 10.1136/gut.2003.024935.
- Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 Aug;30(8):2119–21. doi: 10.2337/dc07–0349.
- Marino R., Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019 Jun 27;11(7):1460. doi: 10.3390/nu11071460.
- Saponaro F., Saba A., Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
- Gouni-Berthold I., Berthold H. K. Vitamin D and Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):250–268. doi: 10.2174/1570161118666200317151955.
- Guo J., Cockcroft J. R., Elwood P. C., et al. Vitamin D intake and risk of CVD and all-cause mortality: evidence from the Caerphilly Prospective Cohort Study. *Public Health Nutr*. 2017 Oct;20(15):2744–2753. doi: 10.1017/S1368980017001732.

22. Orkaby A. R., Djousse L., Manson J. E. Vitamin D supplements and prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Nov;34(6):700–705. doi: 10.1097/HCO.0000000000000675.
23. Pérez-Hernández N., Aptilon-Duque G., Nostroza-Hernández M. C., et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Korean J Intern Med.* 2016 Nov;31(6):1018–1029. doi: 10.3904/kjim.2015.224.
24. Castera L., Vergnol J., Foucher J., et al. Prospective Comparison of Transient Elastography, Fibrotest, APR1 and Liver Biopsy for the Assessment of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005 Feb;128(2):343–50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.018.
25. Friedrich-Rust M., Ong M. F., Martens S., et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a metaanalysis. *Gastroenterology.* 2008 Apr;134(4):960–74. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.034.
26. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med.* 2011 Dec;43(8):617–49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
27. Nikitin I. G. Screening program to identify the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and identify risk factors for the development of the disease. *Rossiyskiye Meditsinskiye Vesti = Russian Medical News.* 2010; XV(1):41–46. (In Russ.)
Никитин И. Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания. *Российские Медицинские Вести.* 2010; XV(1):41–46.
28. Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010 Jun;11(6):430–45. doi: 10.1111/j.1467–789X.2009.00657.x.
29. Schwenzer N., Springer F., Schraml C., et al. Noninvasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009 Sep;51(3):433–45. doi: 10.1016/j.jhep.2009.05.023.
30. Tobari M., Hashimoto E., Yatsuji S., Torii N., Shiratori K. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2009;48(10):739–46. doi: 10.2169/internalmedicine.48.1869.
31. Mazhar S., Shiehmozteza M., Sirlin C. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Feb;7(2):135–40. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.023.
32. Mofrad P., Contos M., Haque M., et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003 Jun;37(6):1286–92. doi: 10.1053/jhep.2003.50229.
33. Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Shaimova I. S., Sinitsyn S. P. Factors associated with the formation and progression of steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (original study). *Ural Medical Journal.* 2019;(08(176)):30–35. (In Russ.) doi: 10.25694/URMJ.2019.08.23.
Пирогова И. Ю., Яковлева С. В., Шаимова И. С., Синицын С. П. Факторы, ассоциированные с формированием и прогрессированием стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени (оригинальное исследование). *Уральский медицинский журнал.* 2019;(08(176)):30–35. doi: 10.25694/URMJ.2019.08.23.
34. Pirogova I. Yu., Neuimina T. V., Yakovleva S. V. A method for non-invasive diagnosis of liver fibrosis and steatosis in NAFLD. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St. Petersburg.* 2019;(2):35–35.1. (In Russ.)
Пирогова И. Ю., Неуймина Т. В., Яковлева С. В. Способ неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени при НАЖБП. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2019;(2):35–35.1.
35. Chulkov V. S., Sumerkina V. A., Chulkov V. S., et al. Markers of inflammation, indicators of hemostasis and the state of target organs in young patients with various components of the metabolic syndrome. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology.* 2017;(2(70)):45–51. (In Russ.) doi: 10.25555/THR.2017.2.0783.
Чулков В. С., Сумеркина В. А., Чулков В. С. и др. Маркеры воспаления, показатели гемостаза и состояние органов-мишеней у молодых пациентов с различными компонентами метаболического синдрома. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017;(2(70)):45–51. doi: 10.25555/THR.2017.2.0783.
36. Chulkov V., Gavrilova E., Chulkov V., Vereina N., Sinitsyn S., Martynov S., Tkachenko P., Lenets E. Assessment of Cardiometabolic Biomarkers in Young Adults with Normal Body Weight and Obesity [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2). <https://abstracts.isth.org/abstract/assessment-of-%d1%81ardiometabolic-biomarkers-in-young-adults-with-normal-body-weight-and-obesity/>. Accessed November 12, 2022.
37. Yakovleva S. V., Pirogova I. Yu. [Low supply of vitamin 25(OH)D as a metabolic risk factor for the progression of steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in young men. XVI National Congress of Therapists with International Participation, dedicated to the 150th anniversary of the birth of D. D. Pletnev (RSMST)], Moscow, November 17–19, 2021: Sat. theses. Moscow, 2021. pp. 127–128. (In Russ.)
Яковлева С. В., Пирогова И. Ю. Низкая обеспеченность витамином 25(OH)Д как фактор метаболического риска прогрессирования стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени у молодых мужчин. XVI Национальный конгресс терапевтов с международным участием, посвященный 150-летию со дня рождения Д. Д. Плетнева (РНМОТ), Москва, 17–19.11.2021: сб. тезисов. М., 2021. С. 127–128.
38. Bogachev R. S., Mikhailova L. V., Shitova E. S., et al. Vitamin D deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2019;8(2):12–20. (In Russ.) doi: 10.17802/2306–1278–2019–8–2–12–20.
Богачев Р. С., Михайлова Л. В., Шитова Е. С. и др. Дефицит витамина D у пациентов с острым коронарным синдромом. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2019;8(2):12–20. doi: 10.17802/2306–1278–2019–8–2–12–20.
39. Sytaya Yu. S. Key mechanisms of the relationship between vitamin D and cardiovascular disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(1):4602. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2022–4602.
Сытая Ю. С. Ключевые механизмы взаимосвязи витамина D и сердечно-сосудистой патологии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(1):4602. doi: 10.15829/1560–4071–2022–4602.
40. Latic N., Erben R. G. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 4;21(18):6483. doi: 10.3390/ijms21186483.
41. Legarth C., Grimm D., Krüger M., Infanger M., Wehland M. Potential Beneficial Effects of Vitamin D in Coronary Artery Disease. *Nutrients.* 2019 Dec 30;12(1):99. doi: 10.3390/nu12010099.
42. Rai V., Agrawal D. K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Dec;46(4):1039–1059. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
43. Stefan N., Kantartzis K., Häring H. Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. *Endocrine Reviews.* 2008 Dec;29(7):939–60. doi: 10.1210/er.2008–0009.
44. Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Neuimina T. V., et al. New possibilities of diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Trends in Gastroenterology and Hepatology.* 2018;(1(3)):38–42. doi: 10.32474/CTGH.2018.01.000111.