BY-NC-SA

УДК 616.36–003.826
https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-55-62

Клинико-нутритивные и метаболические расстройства в формировании неалкогольной жировой болезни печени

Знахаренко Е.А.[1], Герасименко О.Н.[1], Максимов В.Н.[2], Горбунова А.М.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Красный проспект, 52, Новосибирск, 630091, Россия)

[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», (ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, Новосибирск, 630089, Россия)

Для цитирования: Знахаренко Е.А., Герасименко О.Н., Максимов В.Н., Горбунова А.М. Клинико-нутритивные и метаболические расстройства в формировании неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 55–62. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-55-62

✉ *Для переписки:*
Знахаренко Елена Александровна
znaxarenko85@bk.ru

Знахаренко Елена Александровна, аспирантка кафедры факультетской терапии им. профессора Г.Д. Залесского; врач-диетолог, гастроэнтеролог

Герасименко Оксана Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии им. профессора Г.Д. Залесского лечебного факультета; главный врач; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике минздрава Новосибирской области, заслуженный врач РФ, отличник здравоохранения РФ

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний; профессор кафедры медицинской генетики и биологии лечебного факультета

Горбунова Алена Михайловна, аспирантка, ассистент, заведующая учебной частью кафедры факультетской терапии им. профессора Г.Д. Залесского; врач-терапевт, гериатр

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) объединяет в себе целый ряд заболеваний, включая неалкогольную жировую дистрофию печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), потенциально приводящие к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Во всем мире около 30% населения страдает от НАЖБП, при этом последние данные указывают на рост распространенности. Растущая заболеваемость НАЖБП и ее сложная взаимосвязь с метаболической дисфункцией подчеркивают риск цирроза печени у пациентов с различным ИМТ, необеспеченных своевременной диагностикой и терапией. Следовательно, крайне важно уделять первоочередное внимание мерам профилактики и скрининга НАЖБП.

Целью нашей работы было определить факторы риска развития НАЖБП у пациентов с ожирением и без ожирения.

Материалы и методы. Проведено одномоментное исследование с выполнением комплексной оценки нутритивного статуса, включающей антропометрию, биоимпедансометрию и оценку фактического питания, а также изучение уровня биохимических и гормональных показателей на базе Областного клинического госпиталя ветеранов войн № 3 г. Новосибирска. Всего в исследовании приняли участие 349 человек. Из них: 113 пациентов с НАЖБП без ожирения, 122 пациента с НАЖБП с ожирением по ИМТ и 114 условно здоровых человек.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения многофакторного регрессионного анализа, были определены модели, сочетающие в себе комплекс факторов, влияющих на развитие НАЖБП у пациентов с различным нутритивным статусом. Для пациентов с НАЖБП без ожирения факторами развития заболевания являются: избыточное потребление холестерина в пище, отношение шансов (ОШ) = 1,004 [95% ДИ 1,001–1,008], индекс HOMA –IR ОШ = 20,535 [95% ДИ 5,893–71,551], уровень общего холестерина ОШ = 5,092 [95% ДИ 2,226–11,649], гамма -глютамилтранспептидазы (ГГТП) ОШ = 1,282 [95% ДИ 1,155–1,423] и висфатина ОШ = 1,117 [95% ДИ 1,067–1,107].

У пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением модель факторов риска состояла из общей жировой массы по результатам биоимпедансометрии ОШ = 1,288 [95% ДИ 1,123–1,477], индекса HOMA –IR ОШ = 13,318 [95% ДИ 3,045–58,242], уровень ГГТП ОШ = 1,388 [95% ДИ 1,185–1,626] и висфатина ОШ = 1,193 [95% ДИ 1,063–1,338].

Заключение. Таким образом, пациенты с НАЖБП в зависимости от ИМТ имеют разные сочетания факторов риска, в модель которых входят как важные особенности нутритивного статуса, так и метаболические и гормональные расстройства, которые, в свою очередь, и лежат в основе формирования заболевания в целом. Полученные комбинации факторов могут применяться для ранней диагностики НАЖБП у пациентов как с ожирением, так и с нормальной массой тела в качестве расширенного скрининга.

EDN: YHAWCA

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, нутритивный статус, висфатин, биоимпедансометрия, оценка фактического питания, гамма –глютамилтранспептидаза, индекса HOMA –IR

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical-nutritional and metabolic disorders in the formation of non-alcoholic fatty liver disease

E.A. Znakharenko[1], O.N. Gerasimenko[1], V.N. Maximov[2], A.M. Gorbunova[1]

[1] Novosibirsk State Medical University, (52, Krasnyy prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia)

[2] Research Institute of therapy and preventive medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, (175/1, Borisa Bogatkova St., Novosibirsk, 630089, Russia)

For citation: Znakharenko E.A., Gerasimenko O.N., Maximov V.N., Gorbunova A.M. Clinical-nutritional and metabolic disorders in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(9): 55–62. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-55-62

✉ *Corresponding author:*
Elena A. Znakharenko
znaxarenko85@bk.ru

Elena A. Znakharenko, postgraduate student of the Department of Faculty Therapy named after Professor G.D. Zalessky; nutritionist, gastroenterologist; *ORCiD: 0000–0001–6408–6622*

Oksana N. Gerasimenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after. prof. G.D. Zalessky; *ORCiD: 0000–0002–9742–0479, SPIN: 7783–2977*

Vladimir N. Maximov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Therapeutic Diseases; Professor of the Department of Medical Genetics and Biology of the Faculty of Medicine; *ORCiD: 0000–0002–7165–4496, SPIN: 9953–7867*

Alena M. Gorbunova, postgraduate student, assistant, head of the educational department of the department of faculty therapy named after Professor G.D. Zalessky; physician-therapist, geriatrician; *ORCiD: 0000–0002–1593–3984*

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses a range of diseases, including non-alcoholic fatty liver and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), potentially leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Globally, approximately 30% of the population suffers from NAFLD, with recent data indicating an increasing prevalence. The increasing incidence of NAFLD and its complex relationship with metabolic dysfunction highlight the risk of liver cirrhosis in patients with different BMIs who are not provided with timely diagnosis and therapy. Therefore, it is critical to prioritize prevention and screening measures for NAFLD.

The purpose of our work was to determine risk factors for the development of NAFLD with and without obesity.

Materials and methods. A one-time study was carried out with a comprehensive assessment of nutritional status, including anthropometry, bioimpedansometry and assessment of actual nutrition, as well as a study of the level of biochemical and hormonal indicators on the basis of the Regional Clinical Hospital of War Veterans No. 3 in Novosibirsk. A total of 349 people took part in the study. Of these: 113 patients with NAFLD without obesity, 122 patients with NAFLD with obesity according to BMI and 114 apparently healthy people.

Results and its discussion. In the course of multivariate regression analysis, models were identified that combine a set of factors influencing the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with different nutritional status. For patients with NAFLD without obesity, the factors for the development of the disease are: excess dietary cholesterol intake EXP(B) = 1.004 95CI [1.001–1.008], HOMA –IR index EXP(B) = 20.535 95CI [5.893–71.551], total cholesterol level EXP (B) = 5.092 95CI [2.226–11.649], gamma-glutamyl transpeptidase (GGTP) EXP(B) = 1.282 95CI [1.155–1.423] and visfatin EXP(B) = 1.117 95CI [1.067–1.107].

In patients with NAFLD in combination with obesity, the risk factor model consisted of total fat mass according to bioimpedance measurements EXP(B) = 1.288 95CI [1.123–1.477], HOMA-IR index EXP(B) = 13.318 95CI [3.045–58.242], level GGT EXP(B) = 1.388 95CI [1.185–1.626] and visfatin EXP(B) = 1.193 95CI [1.063–1.338].

Conclusion. Thus, patients with NAFLD, depending on BMI, have a different combination of risk factors, the model of which includes both important features of nutritional status and metabolic and hormonal disorders that underlie the formation of the disease as a whole. The resulting combinations of factors can be used for early diagnosis of NAFLD in patients with both obesity and normal body weight as an expanded screening.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, nutritional status, visfatin, bioimpedansometry, assessment of actual nutrition, gamma-glutamyl transpeptidase, HOMA-IR index

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее часто встречающейся формой хронических заболеваний печени во всем мире [1], и, кроме этого, количество операций, связанных с трансплантации печени, причиной которых стала НАЖБП, с каждым годом кратно увеличивается.

Данное заболевание охватывает пациентов любой расовой принадлежности и с различным нутритивным статусом. Но, в свою очередь, прослеживается четкая тенденция взаимосвязи НАЖБП и ожирения, эпидемия которого связана с изменением образа жизни и пищевых привычек, а также низкой физической активностью. [2–6].

Ожирение или высокий индекс массы тела тесно связаны с НАЖБП дозозависимым образом, при этом риск развития НАЖБП увеличивается примерно на 20% на каждую единицу увеличения индекса массы тела [7]. При этом, запускается целый ряд механизмов, связанный с гормональным фоном. Адипокины, продуцируемые жировой тканью, обладают высокой иммунометаболической активностью, что, в свою очередь, влияет на прогрессирование НАЖБП. [8]

Чаще всего вес напрямую зависит от рациона пациента с НАЖБП, и здесь он также значительно отличается от обычного не только в общем потреблении калорий, но и по структуре – к примеру, доказана тесная взаимосвязь употребления насыщенных жиров и НАЖБП [9] Поэтому важно более подробно изучить пищевое поведение и фактическое питание пациента для верных подходов к диагностике, прогнозу заболевания и немедикаментозной терапии.

Важно отметить, что НАСГ также повышает риск внепеченочных осложнений, особенно сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые являются одной из наиболее частых причин смерти пациентов с НАЖБП [10]. Действительно, изменения в липидном обмене печени приводят к НАЖБП, а также к развитию атерогенной дислипидемии, которая способствует развитию атеросклеротических бляшек.

Измененный метаболизм глюкозы и резистентность к инсулину, которые также являются отличительными признаками НАЖБП, могут еще больше усугубить риск сердечно-сосудистых заболеваний у таких пациентов. Мета-анализ 80 исследований из 20 стран показал, что общая распространенность НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) составила 55,5% [11]. В свою очередь, НАЖБП повышала риск развития СД2. Поэтому выявление пациентов с НАЖБП среди недиабетической популяции имеет большое значение для ранней профилактики и лечения как НАЖБП так и сахарного диабета. И, в данной ситуации, инсулинорезистентность является важной характеристикой НАЖБП.

Существует четкое понимание того, что многочисленные факторы риска могут повлиять как на возникновение НАЖБП, так и на течение самого заболевания. Поэтому так важно дополнительное изучение методов скрининга НАЖБП у пациентов с различным нутритивным статусом и наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний.

Цель исследования: определить факторы риска развития НАЖБП в зависимости от ИМТ.

Материалы и методы

Обследовано 349 мужчин и женщин старше 18 лет (средний возраст – 55,8+9,6 лет), из них 235 лиц с установленным диагнозом НАЖБП, согласно современным диагностическим критериям [5].

Из обследования исключались пациенты с подозрением на чрезмерное и/или опасное употребление спиртных напитков по результатам опросников AUDIT, наличием лекарственного гепатита, аутоиммунного гепатита, гемохроматоза или болезни Вильсона – Коновалова, цирроза печени, онкологических заболеваний.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие. Пациенты были разделены на 3 группы: группа НАЖБП без ожирения – 113 пациентов с ИМТ – 28,3 кг/м^{2,} средний возраст – 58,3+10,5 лет; группа НАЖБП с ожирением – 122 больных с ИМТ 35,3 кг/м^2, средний возраст – 55,7+12,2 лет; группу контроля составили 114 человек, без признаков стеатоза печени, ИМТ 25,0 кг/м^2 средний возраст – 53,4+6,2 лет. По уровню двигательной активности пациенты обследованных групп относились к I группе (очень низкая физическая активность; коэффициент физической активности – 1,4) [12].

Компонентный состав тела оценивали методом биоимпедансометрии (ДИАМАНТ АИСТ, Россия). Оценка фактического питания проводилась с использованием программы «Оптимальное питание 5.0» (Свидетельство РОСПАТЕНТА № 2018665829, от 11.12.2018 г). Оценка фактического питания проводилась на основе частотного метода.

Методом иммуноферментного анализа плазмы крови с использованием стандартных тест-систем ELISAs был определен уровень висфатина (RayBiotech, USA) с помощью ИФА анализатора Multiscan EX (Финляндия) на базе лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний «НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН».

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS. Анализ проводился с использованием непараметрических критериев Краскела – Уоллиса (Kruskal – Wallis H test) и Манна – Уитни (Mann – Withney U test), при сравнении двух независимых групп при нормальном распределении использован

Т-критерий. Для номинативных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisher exact p), критерий сопряженности χ2 Пирсона. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при p <0,05.

Для каждого возможного фактора риска была использована однофакторная логистическая модель. Факторы, которые оказали статистически значимое влияние на зависимую переменную (p < 0,05), следующим этапом были включены в многомерную логистическую регрессию в качестве независимых факторов и ковариант. Многофакторная прогностическая модель была построена с помощью логистической регрессии с пошаговым включением переменных с использованием Wald test. В ходе анализа были определены значения коэффициентов B и их статистическая значимость, а также отношение наличия заболевания к его отсутствию и соответствующий 95% доверительный интервал (ДИ) для каждого фактора, включённого в окончательную модель, с использованием нахождения Exp(B).

Результаты

Всего в исследование было включено 349 пациентов, из них в группе контроля 64% – женщин и 36% мужчин, в группе НАЖБП без ожирения 68% женщин и 32% мужчин, в группе НАЖБП в сочетании с ожирением 63% и 37% соответственно. Средняя длительность заболевания составила 5,4 года.

Клинико-нутритивный статус пациентов с НАЖБП

Для комплексной оценки нутритивного статуса был произведен: анализ компонентного состава тела пациентов в исследуемых группах и оценка фактического питания

Установлены статистически значимые различия между обследованными группами по величинам показателей – вес и ИМТ. В группе контроля ИМТ составил 25,0 кг\м.кв., что является значением, соответствующим избыточной массе тела. У пациентов с НАЖБП как без ожирения по ИМТ, так и при наличии ожирения – ОТ был равен 93 см и 104 см соответственно, что является показателем высокого риска абдоминального ожирения и свидетельствует о необходимости детальной оценки нутритивного статуса у пациентов с НАЖБП.

Выявлены различия в компонентном составе тела у больных с НАЖБП в обеих группах по сравнению с группой контроля (p <0,001). Статистически значимо у всех пациентов с НАЖБП отличались показатели жировой массы как в килограммах (23 кг в группе контроля, 27 кг и 41,1 кг у пациентов с НАЖБП с ожирением и без него соответственно), так и в общем составе в виде% соотношения. Установлено снижение процента активно-клеточной массы в группе НАЖБП (по сравнению с группой контроля с НАЖБП без ожирения на 3% и в группе НАЖБП с ожирением на 7% соответственно). Выявлены достоверные различия%АКМ в зависимости от наличия ожирения по ИМТ (46% в группе с НАЖБП без ожирения и 42% в группе НАЖБП с ожирением).

Таблица 1.
Антропометрические показатели, компонентный состав тела и отдельные показатели компонентов структуры питания в группах исследования;
Me [Q1; Q3]

Примечание:
p– статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллиса и Манна – Уитни; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – индекс объем талии/объем бедер

Table 1.
Anthropometric indicators, body composition and in individual indicators of the components of the nutrition structure the study groups;
Me [Q1; Q3]

Показатели нутритивного статуса	Группы			p 1–2	p 1–3	p 2–3
	Контроль (1) n = 114	НАЖБП без ожирения (2) n = 113	НАЖБП с ожирением (3) n = 122			
Вес, (кг)	75 (62; 84,3)	76 (70,5; 83,8)	100 (87; 110)	0,125	<0,0001	<0,0001
ИМТ, кг/м^2	25 (21,9; 27,4)	28,3 (26,7; 29,0)	35,3 (31,8;39,4)	0,000	<0,0001	<0,0001
ОТ/ОБ, у.е.	0,79 (0,75; 0,83)	0,88 (0,83; 0,98)	0,89 (0,85; 0,95)	<0,0001	<0,0001	0,401
Жировая масса, (кг)	23,0 (15,2; 28,1)	27,3 (24,9; 30,9)	41,1 (33,8;47,6)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Активно-клеточная масса, кг	33,2 (29,0; 41,9,3)	33,9 (30,6; 37,9)	39,5 (36,1; 42,6)	0,465	<0,0001	<0,0001
Общая жидкость, (кг)	29 (26,7; 36,1)	30 (27,0; 32,6)	33,9 (37,5; 44,1)	0,675	<0,0001	<0,0001
ЭЦ, (ккал)	2480,0 (2141,0; 2672,0)	2567,0 (2186,0; 2790,0)	2780,0 (2192,0; 2911,0)	0,119	0,001	0,035
Белок, (г)	92,0 (80,0;101,0)	90,0 (82,0;97,7)	98,0 (89,8;104,3)	0,966	<0,0001	<0,0001
Жиры,(г)	90,0 (87,0;95,0)	96,0 (89,5;100,0)	106,5 (92,0; 119,0)	0,000	<0,0001	<0,0001
Углеводы, (г)	350,0 (320,0;400,0)	363,0 (330,0;414,0)	370,0 (343,8; 400,0)	0,307	0,152	0,758
Насыщенные жиры, (г)	36,0 (27,0;45,0)	38,0 (32,0;47,0)	42,1 (35,0; 47,6)	0,032	<0,0001	0,050
Холестерин, г	354,0 (299,5;460,0)	498,0 (358,0; 678,0)	564,0 (458; 659,2)	<0,0001	<0,0001	0,062

Таблица 2. Биохимические и гормональные показатели в группах исследования; Me [Q1; Q3]*

Примечание: * сравнение проводилось с помощью критерия Краскела – Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга – H(pbh).

Table 2. Biochemical and hormonal parameters in the study groups; Me [Q1; Q3]*

Показатель	Контроль (1) n = 114	НАЖБП без ожирения (2) n = 114	НАЖБП с ожирением (3) n = 122	p 1–2	p 1–3	p 2–3
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	2,40 (2,1;2,9)	3,20 (2,9;3,6)	3,60 (3,1–4,2)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Глюкоза натощак, (ммоль/л)	5,00 (4,7;5,2)	5,50 (5,2;6,2)	5,60 (5,3;6,3)	<0,0001	<0,0001	0,187
ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза), ед/л	27,56 (7,0;48,0)	40,36 (20,1;64,2)	50,70 (21,0;98,2)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
ОХ (общий холестерин), ммоль/л	4,90 (4,8; 5,5)	5,90 (4,8; 6,5)	5,60 (4,6;6,3)	<0,0001	<0,0001	0,520
ТГ, ммоль /л	1,55 (1,2;1,7)	1,89 (1,39;2,53)	1,70 (1,45;2,10)	<0,0001	<0,0001	0,159
Общий билирубин, мкмоль/л	12,00 (1,50;14,00)	13,00 (9,90;15,75)	11,40 (9,20;14,00)	0,090	0,198	0,013
Висфатин, нг/мл	14,48 (13,05; 16,73)	40,23 (17,48; 66,24)	30,75 (19,68;44,08)	<0,0001	<0,0001	0,375

Также была проведена оценка фактического питания и было отмечено, что в группах пациентов с НАЖБП имеется повышенное потребление продуктов, содержащих насыщенные жиры и холестерин, (p <0,001)) [12].

Проведен корреляционный анализ между величинами показателей нутритивного статуса и фактическими показателями питания. Установлена прямая взаимосвязь показателя жировой массы и повышенного потребления жиров в целом (r = 0,412, p <0,01) и концентрацией общего холестерина в сыворотке крови в частности (r = 0,369, p <0,01), таким образом, подтвердилась гипотеза, что чем больше их потребление, тем выше показатель жировой массы [5]. Была определена обратная взаимосвязь величин показателей ИМТ, ОТ, жировой массы и% активно-клеточной массы (r= – 856, r= – 0,724, r= – 0,822), что свидетельствует о необходимости оценки нутритивного статуса (p <0,01).

Оценка метаболического профиля пациентов

Результаты биохимических и гормональных анализов крови в группах сравнения представлены в табл. 2. В группах пациентов с НАЖБП как с ожирением, так и без ожирения были определены патогномоничные изменения со стороны липидного и углеводного обмена. Со стороны липидного профиля в группах с НАЖБП было достоверное повышение уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с группой контроля. Уровень индекса HOMA –IR и глюкозы натощак был также статистически выше у всех групп пациентов с НАЖБП (HOMA–IR 2,4 в группе контроля, 3,2 в группе НАЖБП без ожирения и 3,6 в группе НАЖБП с ожирением соответственно). Также важно отметить, что показатели индекса HOMA –IR при увеличении ИМТ и процента жировой массы внутри групп НАЖБП с ожирением и без ожирения увеличивались соответственно и были статистически значимыми (p <0,0001), что подтверждает многочисленные данные о тесной взаимосвязи жировой ткани и углеводного обмена.

Апостериорные тесты были проведены с помощью критерия Коновера – Инмана

В результате оценки содержания адипокинов мы обнаружили, что для пациентов с НАЖБП по сравнению с группой контроля в целом характерны повышенные значения висфатина (p<0,001).

Также, проведенный в ходе исследования корреляционный анализ между параметрами нутритивного статуса и уровнем биохимических и гормональных показателей в группах сравнения выявил многофакторную взаимосвязь, которая легла в основу проведения многофакторного анализа.

Уровень висфатина положительно коррелировал с показателями антропометрии и составом тела (прямая корреляция с ОТ и жировой массой в кг: r=0,254 и r=0,265 соответственно при p <0,01), уровнем потребления холестерина (r=0,110, при p <0,01), а также глюкозы, HOMA-IR, ГГТ (r=0,371 и r=0,349, r=0,223 соответственно при p <0,01).

Многофакторный анализ факторов риска пациентов с НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса

Методы одномерного анализа позволили в ходе исследования оценить влияние клинико-нутритивных и метаболических факторов на риск развития НАЖБП в зависимости от нутртивного статуса. Но, ввиду того, что НАЖБП является многофакторным заболеванием и для него характерно наличие множества влияющих на риск переменных и сложной сети причинно-следственных взаимосвязей, был проведен многофакторный регрессионный анализ для более объективной оценки не только влияния каждого прогностического фактора на риск, но и для учета степени взаимодействия между предикторами [13]. В результате были определены модели, сочетающие в себе комплекс факторов, влияющих на развитие НАЖБП в сочетании с ожирением и у пациентов с НАЖБП без ожирения. Модели просчитывались как в общей выборке пациентов, так и с разделением по полу, что подтвердило влияние такого сочетания факторов, независимо от пола. Факторами развития заболевания для пациентов с НАЖБП без ожирения

Таблица 3. Статистические показатели влияния факторов риска развития НАЖБП в зависимости от ИМТ

Table 3. Statistical indicators of the influence of risk factors on the development of NAFLD depending on BMI

Фактор риска	ОШ (95% ДИ)	Значимость (p)
НАЖБП без ожирения		
Потребление холестерина, г	1,004 (1,001–1,008)	0,020
Висфатин нг/мл	1,117 (1,067–1,170)	<0,0001
ГГТП ммоль/л	1,282 (1,155–1,423)	<0,0001
Индекс HOMA-IR	20,535 (5,893–71,551)	<0,0001
ХС ммоль/л	5,092 (2,226–11,649)	<0,0001
НАЖБП с ожирением		
Жировая масса, кг	1,288 (1,123–1,477)	<0,0001
Висфатин нг/мл	1,193 (1,063–1,338)	0,003
ГГТП ммоль/л	1,388 (1,185–1,626)	<0,0001
Индекс HOMA-IR	13,318 (3,045–58,242)	0,001

является сочетание избыточного потребления продуктов, содержащих холестерин ОШ = 1,004 [95% ДИ: 1,001–1,008], индекс HOMA –IR ОШ = 20,535 [95% ДИ: 5,893–71,551], уровень общего холестерина ОШ = 5,092 [95% ДИ: 2,226–11,649], ГГТП ОШ = 1,282 [95% ДИ: 1,155–1,423] и показатели уровня висфатина ОШ = 1,117 [95% ДИ: 1,067–1,107].

Для пациентов с сочетанием НАЖБП и ожирением по ИМТ модель состоит из общей жировой массы в килограммах, ОШ = 1,288 [95% ДИ: 1,123–1,477], индекса HOMA –IR ОШ = 13,318 [95% ДИ: 3,045–58,242], уровня ГГТП ОШ = 1,388 [95% ДИ: 1,185–1,626] и висфатина ОШ = 1,193 [95% ДИ: 1,063–1,338].

Обсуждение

НАЖБП – многофакторное заболевание, которое тесно ассоциировано с ожирением и метаболическим синдромом, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. Хотя НАЖБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением, по оценкам, 7–20% людей с НАЖБП имеют нормальную массу тела и поэтому важным моментом является изучение факторов риска развития заболевания у пациентов с различным нутритивным статусом [14].

Если подробно рассматривать рацион пациентов с НАЖБП, то хорошо известно, что диеты с высоким содержанием жиров вызывают ожирение и стеатоз печени [9]. Hu et al. показали, что у мышей с увеличением количества жира в рационе общее потребление энергии пропорционально увеличивается до тех пор, пока рацион не будет состоять на 50% жира, после чего он достигнет плато [15]. Также в клинических исследованиях установлено, что пищевой холестерин играет важную роль в прогрессировании НАЖБП в НАСГ, индуцируя воспаление и фиброз [16]. Это подтверждается и недавним исследованием Taniguchi, H, которое установило, что потребление продуктов с высоким содержанием холестерина является фактором риска для женщин с НАЖБП без ожирения 1,23 [95% ДИ: 1,07–1,42]) [17]. Эти результаты являются основанием для включения данного фактора риска в модель нашего многофакторного анализа именно у данной группы пациентов.

Хорошо известно, что дислипидемия является независимым фактором риска развития НАЖБП [18, 19]. Роль дислипидемии в развитии НАЖБП в качестве модифицируемого фактора риска, тесно связанного с развитием НАЖБП, привлекла широкое внимание со стороны медицинского сообщества. Многочисленные исследования показали, что липидные параметры (включая ОХ, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП) участвуют в возникновении и развитии НАЖБП через различные механизмы [20]. Сообщается, что от 20 до 80% пациентов с НАЖБП имеют дислипидемию, и, в основном, данный дисбаланс характеризуется низким уровнем ХС-ЛПВП и высоким уровнем ТГ, ТС и ХС-ЛПНП. Несколько обсервационных исследований также показали связь традиционных липидных параметров с НАЖБП, большинство из которых подтвердили значимую корреляцию между более высокими уровнями ОХ, ТГ, ХС-ЛПНП и более низкими уровнями ХС-ЛПВП с повышенным риском НАЖБП [21]. В одном из последних исследований, использовались комбинации различных липидных параметров для обеспечения более полной оценки липидного статуса, при этом общий холестерин в отдельности подтвердил значимую взаимосвязь с НАЖБП в однофакторном анализе ОШ 1.55 [95% ДИ: 1,48–1,62] [22].

Наряду с многочисленными факторами, которые могут привести к НАЖБП, высокий показатель объема жировой ткани является одним из основных критериев, присутствующих в подгруппе пациентов с НАЖБП [23]. Также хорошо известно, что за пределами нормативов состава тела и нарушения соотношения жировой и безжировой массы может привести к нарушению ее гормональных функций и в том числе кардиометаболическим нарушениям [24, 25]. Таким образом, изучение состава тела пациентов с НАЖБП является обязательным показателем, что подтверждается результатами нашего исследования.

Что касается гормональной функции жировой ткани и продуцирования адипокинов, Aller et al. сообщили, что уровень висфатина может предсказывать стеатогепатит у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением [8]. Также Kukla et al. сообщили о положительной взаимосвязи между уровнем висфатина и степенью фиброза у пациентов

с морбидным ожирением в сочетании с НАЖБП [26]. Ввиду подобных наблюдений важным моментом нашего исследования стало включение уровня висфатина в диагностическую модель пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением.

Метаболический риск НАЖБП не может быть полностью установлен только с помощью ИМТ. По сравнению с пациентами с НАЖБП и ожирением, больные с НАЖБП с нормальной массой тела имели более высокие уровни HOMA-IR и повышенные уровни метаболических факторов риска, таких как ОХ и ТГ [27]. В нескольких исследованиях было обнаружено, что HOMA-IR является независимым фактором риска НАЖБП без ожирения, что указывает на то, что HOMA-IR может быть хорошим предиктором НАЖБП у пациентов с различным нутритивным статусом. В исследовании Pei Zeng et al. значение AUC HOMA-IR для прогнозирования НАЖБП в популяции без диабета составило 0,792 (95% ДИ = 0,768–0,817), что соответствует оптимальному пороговому значению 3,13, с чувствительностью 73,4% и специфичностью 72,9% [11].

Важность лабораторных показателей функции печени при НАЖБП является очень высокой в качестве маркёров прогноза заболевания и ответа на проводимую терапию. Но и в качестве диагностического скрининга и предикции заболевания такие маркеры, как ГГТ давно подтвердили свою эффективность у пациентов с НАЖБП [28]. Было обнаружено, что ГГТ коррелирует со степенью стеатоза и является лучшим предиктором НАСГ, чем другие ферменты печени [29]. Тесная взаимосвязь между НАЖБП и ГГТП у пациентов с ожирением после бариатрической операции была определена в недавнем исследовании. Оптимальная точка отсечения составила 20,5 Ед/ммоль, а AUC отношения – 0,81 (95% ДИ: 0,64–0,98), чувствительность и специфичность – 82,5% и 77,8% соответственно) [30], что подтверждается в многофакторном регрессионном анализе нашей работы.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования позволили установить, что для формирования НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела ключевыми факторами являются следующие: нарушение соотношения потребления продуктов с высоким содержанием холестерина, показатели индекса HOMA-IR, а также повышенный уровень общего холестерина, ГГТП и висфатина. Тогда как для пациентов с ожирением риск развития НАЖБП увеличивается при сочетании увеличения жировой массы в составе тела и таких показателей метаболических расстройств, как индекс HOMA-IR, уровень ГГТП и висфатина.

Финансирование

Работа была частично поддержана бюджетным проектом № FWNR-2024–0004. НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН

Funding

The work was partially supported by the budget project No. FWNR-2024–0004 Research Institute of therapy and preventive medicine – branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

Литература | References

1. Lazebnik L.B., Turkina S.V. NAFLD – associated comorbidity. *Experimental Clinical Gastroenterology*. 2021;(10): 5–13. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecд-194–10–5–13.

   Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП – ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 10: 5–13. doi: 10.31146/1682–8658-ecд-194–10–5–13.

2. Krolevets T.S., Livzan M.A. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Evidence-based Gastroenterology*. 2021;(10): 27–35. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20211002127.

   Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;(10):27–35. doi: 10.17116/dokgastro20211002127.

3. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2020; 134:8–19 doi: 10.1097/CM9.0000000000001263.

4. Younossi ZM, Stepanova M, Younossi Y, Golabi P. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020;69(3):564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318813.

5. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.

   Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.

6. Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? *RMJ. Medical Review*. 2018; 3: 23–28. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro20221101120.

   Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? *РМЖ*;2018; 3:23–28. doi: 10.17116/dokgastro20221101120.

7. Maurizio Parola, Massimo Pinzani, Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies, *Molecular*

Aspects of Medicine, 2024; 95: 191–213. doi: 10.1016/j.mam.2023.101231.

8. Bekaert M., Verhelst X., Geerts A. Association of recently described adipokines with liver histology in biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review *Obes. Rev.* 2016;(17): 68–80. doi: 10.1111/obr.12333.
9. Eng J.M., Estall J.L. Diet-Induced Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Food for Thought on Sugar, Fat, and Cholesterol. *Cells*, 2021;(10):1805–1903. doi: 10.3390/cells10071805.
10. Ren X.Y., Shi D., Ding J. et al. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: jinchang cohort study. *Lipids Health Dis*. 2019;18:47. doi: 10.1186/s12944–019–0984–9.
11. Zeng P., Cai X., Yu X., Huang L., Chen X. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population. *Journal of International Medical Research*. 2023;51(10): 1231–1242. doi: 10.1177/03000605231204462.
12. Methodological recommendations MR 2.3.1.0253–21 "Norms for physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (approved by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare on July 22, 2021) Introduced to replace MR 2.3.1.2432–08. (in Russ.)

    Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.) Введены взамен МР 2.3.1.2432–08.
13. Yadgarov M. Ya., Berikashvili L.B., Kadantseva K.K. Multivariate analysis in clinical medicine. Russian *Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2021;(5):64–70. (in Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202105164.

    Ядгаров М.Я., Берикашвили Л.Б., Каданцева К.К. Многофакторный анализ в клинической медицине. Анестезиология и реаниматология. 2021;(5):64–70. doi: 10.17116/anaesthesiology202105164.
14. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(4):793–801. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
15. Hu S., Wang L., Yang D. et al. Dietary Fat, but Not Protein or Carbohydrate, Regulates Energy Intake and Causes Adiposity in Mice. *Cell Metab*. 2018 Sep 4;28(3):415–431.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.010.
16. González-Blázquez R., Alcalá M., Fernández-Alfonso M.S. et al. Relevance of control diet choice in metabolic studies: impact in glucose homeostasis and vascular function. *Sci Rep*. 2020 Feb 19;10(1):2902. doi: 10.1038/s41598–020–59674–0.
17. Taniguchi, H., Ueda, M., Sano, F., Kobayashi, Y. Dietary characteristics associated with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in non-obese Japanese participants: A cross-sectional study. *JGH Open*, 2024; 8: e13082. doi: 10.1002/jgh3.13082.
18. Cohen D.E., Fisher E.A. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2013;33:380–388. doi: 10.1055/s-0033–1358519.
19. Tang Z., Pham M., Hao Y. et al. Sex, Age, and BMI modulate the association of physical examinations and blood biochemistry parameters and NAFLD: a retrospective study on 1994 cases observed at Shuguang hospital, China. *Biomed Res Int*. 2019; 20(19):1246–1253. doi: 10.1155/2019/1246518.
20. Li Q., Zhang X., Zhang C. et al. Risk factors and prediction models for nonalcoholic fatty liver disease based on random forest. *Comput Math Methods Med*. 2022; 8(7): 936–959. doi: 10.1155/2022/8793659.
21. Ren X.Y., Shi D., Ding J. et al. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: jinchang cohort study. *Lipids Health Dis*. 2019;18:47–62. doi: 10.1186/s12944–019–0984–9.
22. Qiu J., Huang X., Kuang M., Yang R., Li J., Sheng G., Zou Y. Lipoprotein Combine Index as a Better Marker for NAFLD Identification Than Traditional Lipid Parameters. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024;17:2583–2595 doi: 10.2147/DMSO.S462181.
23. Albhaisi S., Chowdhury A., Sanyal A.J. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. *JHEP Rep*. 2019 Aug 30;1(4):329–341. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.08.002.
24. Machado M.V. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Is it all metabolic-associated fatty liver disease? *Hepatoma Res*. 2020; 6; 84–99.
25. Seaw K.M., Henry C.J., Bi, X. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Visceral Fat Measured by Imaging-Based Body Composition Analysis: A Systematic Review. *Livers* 2023; 3: 463–493. doi: 10.3390/livers3030033.
26. Ismaiel A., Leucuta D.C., Popa S.L. Serum visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med*. 2021; 10:3029–3042. doi: 10.3390/jcm10143029.
27. Younossi Z.M., Noureddin M., Bernstein D. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations. *Am.J. Gastroenterol*., 2021; 116: 254–262 doi: 10.14309/ajg.0000000000001054.
28. Hernandez Roman J. et al.The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease. *EndocrinolDiabetes Metab*. 2020; 3: 432–456.
29. Feng G., Feng L., Zhao Y. Association between ratio of γ-glutamyl transpeptidase to high-density lipoprotein cholesterol and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Ann Transl Med*. 2020;8(10):634–643. doi: 10.21037/atm-19–4516.
30. Diagnostic performance of the GGT/HDL–C ratio for NAFLD in adults with obesity undergoing bariatric surgery. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2024; 211: 111649. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111649.