СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ

Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А., Бакумов П.А.

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ (400131, г. Волгоград, Россия)

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE LIVER IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, DEPENDING ON THE SEVERITY OF OBESITY

Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Kosivtsova M.A., Bakumov P.A.

State-funded Educational Establishment of Higher Professional Education «Volgograd State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation» (400131, Volgograd, Russia)

Для цитирования: Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н., Косивцова М.А., Бакумов П.А. Структурно-функциональные особенности печени у больных с неалкогольной жировой болезнью в зависимости от выраженности ожирения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;157(9): 38–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-38-44.

For citation: Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., Kosivtsova M.A., Bakumov P.A. Structural and functional features of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease, depending on the severity of obesity. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;157(9): 38–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-38-44

**Стаценко
Михаил Евгеньевич**
Levitan Boleslav N.
bolev@mail.ru

Стаценко М.Е. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Туркина С.В. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Шилина Н.Н. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Косивцова М.А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Бакумов П.А. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней с курсом общей врачебной практики (семейная медицина) ФУВ

Statsenko M.E. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

Turkina S.V. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

Shilina N.N. — Candidate of Medical Sciences, assistant at Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

Kosivtsova M.A. — Candidate of Medical Sciences, assistant at Department for Internal Diseases of Colleges for Dentistry and Pediatrics

Bakumov P.A. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department for professional diseases and family medicine, College of Advanced Medical Studies

Резюме

Целью данного исследования являлась оценка структурно — функционального состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) с избыточной массой тела и ожирением I–II степени.

В исследование было включено 120 больных с неалкогольной жировой болезнью печени в возрасте от 45 до 65 лет с сахарным диабетом 2 типа в анамнезе. В зависимости от индекса массы тела пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ХСН ишемического генеза (больные перенесли инфаркт миокарда давностью от 6 до 12 месяцев). Пациентам проводилось стандартное клиническое и антропометрическое обследование, оценка выраженности висцерального ожирения с помощью биоимпедансометрии и расчетного метода. Функциональное состояние и уровень маркеров повреждения гепатоцитов изучали по показателям биохимического анализа крови по стандартным лабораторным методикам. Структурное состояние печени оценивали по данным ультразвукового исследования, а также по расчетным индексам стеатоза и фиброза печени.

Результаты проведенного исследования показали, что по мере увеличения индекса массы тела определяется достоверно более высокая частота встречаемости гиперферментемии трансаминаз и гаммаглутамилтранспептидазы. Уровень висцерального ожирения и дисфункции жировой ткани у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени достоверно коррелируют с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, ухудшением функциональных показателей (билирубинемии). Среди пациентов с ожирением преобладали пациенты с более тяжелыми структурными изменениями в печени, как по данным ультразвукового исследования, так и по данным расчетных методов.

Таким образом, увеличение выраженности ожирения, в том числе висцерального ожирения, выраженности дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени сопровождается нарастанием структурно — функциональных нарушений со стороны печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, дисфункция жировой ткани, структурно-функциональное состояние печени

Summary

The aim of this study was assessment of the structural and functional state of the liver in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with excessive body weight and obesity of I — II degree.

The study included 120 patients with NAFLD (45 to 65 years old) with diabetes mellitus type 2. Depending on the body mass index, patients were divided into four groups, comparable by sex, age, severity of chronic heart failure (myocardial infarction from 6 to 12 months earlier). Patients were examined by standard clinical and anthropometric methods, assessment of visceral obesity with bioimpedanceometry and a calculation method. Level of functional status and markers of hepatocyte damage were studied by the biochemical blood test according to standard laboratory methods. Structural state of the liver was evaluated according to ultrasound data and with calculated indices of steatosis and fibrosis of the liver.

The results of the study showed that as the body mass index increases, a significantly higher incidence of hyperfermentemia transaminases and gamma glutamyltranspeptidase is determined. The level of visceral adiposity and fatty tissue dysfunction in patients with NAFLD significantly correlated with the severity of cytolysis and cholestasis, decline of bilirubinemia. Patients with heavier structural changes in the liver, both from ultrasound data and from computational methods, are prevailed among patients with obesity.

In conclusion: an increase of the severity of obesity, including visceral obesity, the severity of visceral fat dysfunction in patients with NAFLD is accompanied by an increase in structural and functional disorders in the liver.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, fat dysfunction, structural and functional state of the liver

Введение

Ожирение — хроническое заболевание, частота встречаемости которого неуклонно возрастает. Более половины европейского населения имеет избыточный вес и до 30% страдает ожирением, а его распространенность во всем мире с 1980 года удвоилась [1]. Ожирение ассоциировано со многими заболеваниями, в том числе с такими клиническими состояниями как сахарный диабет 2 типа (СД), дислипидемия, сердечно-сосудистые и опухолевые заболевания, обструктивное апноэ во сне [2,3,4,5]. Не составляет исключение и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). По данным литературы распространенность НАЖБП у пациентов с ожирением увеличивается с нарастанием индекса массы тела (ИМТ) [6]. Анализы гистологической картины печени, полученные от доноров печени, 9 жертв автомобильной катастрофы, 10 вскрытий, 11 клинических биопсий печени [7], демонстрируют, что распространенность неалкогольного стеатоза и стеатогепатита составляют соответственно 15% и 3% у лиц, не страдающих ожирением, 65% и 20% соответственно у лиц с ожирением стадий I и II (ИМТ 30,0-39,9 кг/м²) и 85% и 40% соответственно, у пациентов с крайне выраженным ожирением (ИМТ ≥ 40 кг/м²). Взаимосвязь между ИМТ и НАЖБП зависит от расового / этнического фона и генетических вариаций в конкретных генах [8,9,10]. Формированию НАЖБП у пациента с ожирением способствуют нарушения физиологических взаимосвязей между метаболизмом свободных жирных кислот (СЖК), резистентностью к инсулину, дислипидемия

[11,12,13]. Кроме того, жировая ткань является источником провоспалительных цитокинов и хемокинов. Показано, что у лиц с ожирением их продукция значимо возрастает, поддерживая патологические метаболические пути формирования НАЖБП [14,15]. Исследования, проведенные у пациентов с морбидным ожирением, ожидающим реконструктивные бариатрические пособия, демонстрируют более высокую распространенность нарушений функции печени у пациентов с морбидным ожирением [16,17]. Показано, что мужской пол, уровень аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) и наличие сахарного диабета у пациентов с морбидным ожирением и НАЖБП являлись независимыми предикторами формирования у этих пациентов неалкогольного стеатогепатита (по данным биопсии печени). А отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), уровень АСТ — с продвинутым фиброзом. При этом авторы исследования отмечают, что интересным является тот факт, что хотя уровень АСТ был связан с НАСГ и развитым фиброзом, у большинства пациентов с этими состояниями был отмечен нормальный уровень АСТ [18]. Таким образом, до настоящего времени не проводилось и представляется актуальным комплексное изучение структурно-функциональных особенностей печени у больных с НАЖБП в зависимости от выраженности ожирения.

Целью нашего исследования стала оценка структурно — функционального состояния печени у пациентов с НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением I–II степени.

Материалы и методы

В исследование было включено 120 больных с НАЖБП в возрасте от 45 до 65 лет. Наличие НАЖБП было подтверждено результатами ультразвукового исследования и биохимического анализа крови. Все пациенты, включенные в исследование, страдали сахарным диабетом 2 типа (уровень гликированного гемоглобина составлял $HbA1c < 8,0\%$). В зависимости от ИМТ по определению Международной группы по ожирению (IOTF) и ВОЗ [19,20] пациенты были разделены на четыре группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести ХСН ишемического генеза (инфаркт миокарда давностью от 6 до 12 месяцев) (таблица 1). Клинико-демографические показатели пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Все пациенты получали препараты базисной терапии ХСН [21], которая включала: эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, аторвастатин, при необходимости спиронолактон, диуретики, нитраты. Медикаментозное лечение СД 2 типа соответствовало «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [22]. Используемыми пероральными сахароснижающими препаратами были метформин и/или гликлазид МВ. Средние дозы базисных препаратов, применяемых для лечения СД 2 типа и ХСН у пациентов, включенных в исследование, статистически достоверно не различались. Клиническое обследование пациентов представляло собой оценку общего состояния физикальными методами, антропометрию с расчетом индекса массы тела (ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$) по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{квадрат роста (м}^2\text{)}$. Масса тела считалась нормальной при значениях ИМТ не выше $24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ и не менее $19 \text{ кг}/\text{м}^2$, избыточной — от 25 до $29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$. Ожирение I степени диагностировалось при ИМТ от 30 до $34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, II — от 35 до $39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$, III — свыше $40 \text{ кг}/\text{м}^2$ (Классификация ожирения по ИМТ, ВОЗ, 1997). Проводилось измерение объема талии (ОТ), объема бёдер (ОБ), определение отношения ОТ/ОБ с помощью сантиметровой ленты по стандартной методике. Анализ состава тела с оценкой процента содержания в организме подкожного и висцерального

жира с помощью метода биоэлектрического импеданса на аппарате Omron Kadara Scan Body Composition Monitor Omron BF508 (HBN-508-E) (Kyoto, JAPAN). Кроме того, рассчитывался индекс висцерального жира (VAI) и, относительно возрастных норм, (возрастная норма для пациентов, вошедших в исследование, составляла $\leq 1,93$), определялась степень дисфункции жировой ткани (ATD) [19].

Проводился расчет индексов стеатоза печени (FLI) и фиброза печени (NFS) [23,24]. При значениях FLI индекса менее $30,0$ наличие жировой дистрофии печени исключалось. Для оценки функционального состояния печени проводилось определение содержания общего билирубина (Bi) сыворотки крови, общего белка и альбумина сыворотки крови, протромбинового индекса (ПТИ) по общепринятым методикам на биохимическом анализаторе LEASYS-2 (AMS, Италия). Всем пациентам исследовали общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов. Были изучены показатели, отражающие состояние углеводного обмена: глюкоза крови натощак, базальный инсулин (методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Униплан» («Пикон», Россия), гликированный гемоглобин ($HbA1c$) (анализатор Nycocard Reader II (Axis-Shield PoC As, Норвегия). Оценка инсулинорезистентности проводилась с расчетом индекса HOMA. Инсулинорезистентностью считали индекс HOMA-IR более $2,7$ [25]. Оценка структурного состояния печени была проведена ультразвуковым методом на аппарате SIEMENS SONOLINE G50 (Германия) с доплеровским датчиком с оценкой эхогенности печеночной паренхимы, сосудистого рисунка, степени затухания эхосигнала для выявления жировой дистрофии по ультразвуковой шкале E. Yilmaz с выделением следующих ультразвуковых классов: IA, IB, IC, II, III [26]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета встроенных функций программы «Microsoft Excel 2010» и программы «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc.). Нормальность распределений показателей оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Критерию

Таблица 1.
Клинико-демографические показатели включенных в исследование пациентов с НАЖБП

Примечание:

ФК — функциональный класс ХСН; * — достоверность различий в сравнении с 1 группой при $p < 0,05$; * — достоверность различий в сравнении с 4 группой при $p < 0,05$; ** — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p < 0,05$.

Показатель	1 группа n=30 (ИМТ в норме)	2 группа n=30 (избыточная масса тела)	3 группа n=30 (ожирение I степени)	4 группа n=30 (ожирение II степени)
Возраст, лет, (M $\pm$ σ)	59,1 $\pm$ 4,2	60,1 $\pm$ 4,4	58,9 $\pm$ 4,6	58,7 $\pm$ 4,5
Мужчины/женщины, %	57/43	53/47	47/53	43/57
ФК ХСН	1,7 $\pm$ 0,09	1,73 $\pm$ 0,08	1,77 $\pm$ 0,08	1,8 $\pm$ 0,07
Длительность СД 2 типа, лет	4,8 $\pm$ 2,3	5,0 $\pm$ 2,1	5,2 $\pm$ 1,8	4,9 $\pm$ 2,5
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,4 $\pm$ 0,5	27,6 $\pm$ 1,30*.*	32,5 $\pm$ 1,3*.*	37,32 $\pm$ 1,2*
ОТ/ОБ, у.ед.	0,76 $\pm$ 0,09	0,97 $\pm$ 0,15*.*	1,02 $\pm$ 0,10*	1,11 $\pm$ 0,11*
Подкожный жир, %	30,41 $\pm$ 3,99	32,94 $\pm$ 3,88*	34,21 $\pm$ 4,87*.*	39,15 $\pm$ 4,77*
Висцеральный жир, %	7,68 $\pm$ 1,0	12,1 $\pm$ 2,11*.*	16,37 $\pm$ 1,75*.*	20,49 $\pm$ 2,98*
Подкожный жир/ Висцеральный жир, у.е.	4,0 $\pm$ 0,54	2,8 $\pm$ 0,59*.*	2,13 $\pm$ 0,52*.*	1,99 $\pm$ 0,61*
VAI индекс, у. ед.	2,9 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,6*.*	3,9 $\pm$ 0,8*	4,2 $\pm$ 1,1*

нормальности не соответствовал ни один из исследуемых показателей. Сравнение независимых выборок проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. В случае дихотомических показателей статистическая значимость различий долей оценивалась с использованием точного метода

Фишера. Для оценки статистики связей проводили корреляционный анализ по Спирмену. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При физикальном обследовании больных с НАЖБП отмечен рост соотношения ОТ/ОБ у больных 2, 3 и 4 групп по сравнению с больными 1 группы, а также у больных 4 группы по сравнению с больными 2 группы ($p < 0,05$) (таблица 1). Уровень подкожного жира был достоверно выше у пациентов 3 и 4 группы в сравнении с больными 1 группы, а также у 4 группы в сравнении со 2 и 3 групп ($p < 0,05$).

Кроме того, уровень висцерального жира статистически увеличивался от 1 к 4 группе ($p_{1-4} < 0,05$) (таблица 1). Отношение подкожный жир/висцеральный жир было статистически значимо меньше среди пациентов с избыточной массой тела, ожирением I и II степени по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ ($p_{1,2; 2,3-4; 3,4} < 0,05$). По данным оценки индекса VAI у больных с НАЖБП выраженность висцерального ожирения также достоверно увеличивалась по мере увеличения ИМТ от 1 до 4

группы, что сопровождалось ростом дисфункции жировой ткани (ADT) от мягкой до выраженной (таблица 2).

Увеличение ИМТ у больных с НАЖБП сопровождалось ухудшением функционального состояния печени (нарастанием содержания билирубина, снижением альбумина и ПТИ крови), ростом показателей маркеров повреждения гепатоцитов (аспарагиновой (АСТ), аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП)), достигая статистической значимости у пациентов 4 группы (таблица 3). Уровень ГГТП и доля пациентов с гиперферментемией ГГТП был достоверно выше в группе пациентов с ожирением II степени ($91,1 \pm 36,2$ ед/л vs $67,4 \pm 21,3$ ед/л у пациентов с нормальным ИМТ). Аналогичная динамика отмечалась в отношении уровней и частоты встречаемости гиперферментемии АСТ, АЛТ и ЩФ (таблица 3).

Показатель ($M \pm \sigma$)	1 группа n=30 (ИМТ в норме)	2 группа n=30 (избыточная масса тела)	3 группа n=30 (ожирение I степени)	4 группа n=30 (ожирение II степени)
VAI $\leq 1,93$ нет дисфункции жировой ткани, % больных	0	0	0	0
VAI 1,94–2,32 мягкая АТД, % больных	70	14*,#	7*,#,**	3*
VAI 2,32–3,25 умеренная АТД, % больных	23	53*,#	16*,#,**	7*
VAI $> 3,25$ выраженная АТД, % больных	7	33*,#	77*,#,**	90*

Таблица 2.
Степень дисфункции жировой ткани пациентов с НАЖБП в зависимости от ИМТ

Примечание:
АТД — степень дисфункции жировой ткани; * — достоверность различий в сравнении с 1 группой при $p < 0,05$; # — достоверность различий в сравнении с 4 группой при $p < 0,05$; ** — достоверность различий между 2 и 3 группами при $p < 0,05$.

Показатель ($M \pm \sigma$)	1 группа n=30 (ИМТ в норме)	2 группа n=30 (избыточная масса тела)	3 группа n=30 (ожирение I степени)	4 группа n=30 (ожирение II степени)
Билирубин общий, мкмоль/л	$16,4 \pm 1,3$	$21,0 \pm 1,9$	$25,7 \pm 2,9$	$28,0 \pm 3,0$
Билирубин прямой, мкмоль/л	$3,6 \pm 1,1$	$5,5 \pm 1,6$	$6,1 \pm 1,8$	$7,3 \pm 2,1$
Активность ГГТП, ед/л	$67,4 \pm 21,3$	$76,6 \pm 24,5$	$86 \pm 28,0$	$91,1 \pm 36,2^*$
Доля пациентов с гиперферментемией ГГТП, %	67%	90%	100%	100%*
Активность ЩФ, ед/л	$1,9 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,6^*$
Доля пациентов с гиперферментемией ЩФ, %	30	63,3	56,7	93,3*
АЛТ, ед/л	$61,2 \pm 9,3$	$76,5 \pm 10,2$	$80,5 \pm 12,6$	$87,2 \pm 14,1^*$
Доля пациентов с гиперферментемией АЛТ, %	70*	100	100	100
АСТ/ед/л	$20,3 \pm 8,2$	$24,2 \pm 9,3$	$32,5 \pm 11,1$	$38,1 \pm 14,2^*$
Доля пациентов с гиперферментемией АСТ, %	40	100*	26,7	46,7

Таблица 3.
Лабораторные функциональные показатели печени у пациентов с НАЖБП с различным ИМТ

Примечание:
* — достоверность различий в сравнении с 1 группой при $p < 0,05$.

Таблица 4.
Структурные изменения печени у пациентов с НАЖБП с различным ИМТ

Примечание:

* — достоверность различий в сравнении с 1 группой при $p < 0,05$.

Показатель ($M \pm \sigma$)	1 группа n=30 (ИМТ в норме)	2 группа n=30 (избыточная масса тела)	3 группа n=30 (ожирение I степени)	4 группа n=30 (ожирение II степени)
FLI, ед.	66,5±4,3	79,5±4,8	85,4±5,3	92,8±7,6*
30>FLI<60, %	13	17	0	0
FLI>60, %	87	93	100	100
NFS, ед.	-1,3±0,5	-1,1±0,7	-0,7±0,9	-0,2±0,8*
NFS<-1,455 (F0), %	37	24	13,3	6,7*
NFS<0,676 и >-1,455 (F1-2), %	63	73	83,4	89,7*
NFS>0,676 (F3-4), %	0	3,3	3,3	3,6*
УЗ класс IA, %	77	67	60	40*
УЗ класс IB, %	17	23	30	49,7*
УЗ класс IC, %	3,3	3,3	3,3	3,6*
УЗ класс II, %	3,3	6	6,7	6,7
Размер правой доли печени, мм	146,5±4,9	152,4±6,8	158,4±8,7	166,3±10,4*
Размер левой доли печени, мм	39,4±3,5	42,3±4,3	50,4±5,2	57,1±7,3*
Хвостатая доля печени, мм	19,3±2,2	21,6±4,3	25,3±5,2	28,2±6,3*

У пациентов с ИМТ выше 30 кг/м² отмечены корреляционные взаимосвязи между ИМТ и уровнями АСТ ($r=0,23$; $p<0,05$) и ЩФ ($r=0,34$; $p<0,05$).

Кроме того, отмечено, что у больных с ожирением показатель висцерального жира достоверно коррелировал с показателем общего билирубина сыворотки крови ($r=0,32$; $p<0,05$) и ЩФ ($r=0,23$; $p<0,05$).

По мере увеличения степени ожирения отмечено нарастание выраженности стеатоза (FLI — индекс) и фиброза печени (NFS — индекс) ($p_{1,4}<0,05$), а по данным ультразвукового исследования печени — увеличением размеров правой, левой и хвостатой долей печени по УЗИ (таблица 4). Индекс стеатоза печени был статистически значимо выше у пациентов 4 группы — 92,8±7,6 ед vs 66,5±4,3 ед у пациентов с нормальным индексом массы тела ($p_{1,4}<0,05$). Обращает на себя внимание, что у пациентов 4 группы выявлен не только высокий процент пациентов со стеатозом печени (FLI индекс более 60 ед в 100% случаев), но и у 89,7% пациентов NFS, соответствующим F 1-2 стадии ($p<0,05$). Индекс фиброза печени нарастал у пациентов с НАЖБП по мере увеличения ИМТ и был достоверно выше у пациентов с ожирением II степени (-0,2±0,8 vs -1,3±0,5 ед, $p_{1,4}<0,05$). Кроме того, обращает на себя внимание, что частота встречаемости F3-4 (NFS>0,676) была также достоверно чаще у пациентов с ожирением II степени, достигая 3,6%.

У пациентов 4 группы с ожирением II степени были отмечены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между ИМТ и NFS ($r=0,57$, $p<0,05$), NFS и массой тела ($r=0,57$, $p<0,05$), NFS и висцеральным

ожирением % ($r=0,43$, $p<0,05$), между FLI-индексом и массой тела ($r=0,42$, $p<0,05$), FLI-индексом и висцеральным ожирением % ($r=0,44$; $p<0,05$), между расчетными индексами FLI и VAI ($r=0,48$; $p<0,05$), массой тела и общим билирубином ($r=0,60$), прямым ($r=0,44$), и непрямым билирубином ($r=0,42$), ИМТ и размерами печени (правой долей $r=0,57$; левой долей $r=0,46$; хвостатой долей $r=0,55$), ОТ/ОБ и ГГТП ($r=0,38$), ОТ/ОБ и ЩФ ($r=0,53$), ОТ/ОБ и АСТ ($r=0,45$) (все представленные корреляции при $p<0,05$).

Ультразвуковая оценка степени выраженности структурных изменений печени у пациентов с НАЖБП показала, что частота встречаемости минимальных структурных изменений печени была достоверно более высокой в группе пациентов с нормальной массой тела (77% и 17% для УЗ класса IA и IB соответственно). По мере прогрессирования ожирения частота встречаемости УЗ класса IA и IB достоверно снижалась, достигая статистической значимости у пациентов 4 группы (40% и 49,7% соответственно, $p_{1,4}<0,05$). Статистически значимо увеличивался процент больных с более высоким ультразвуковым классом структурных изменений по E. Yilmaz — IC и II, за счёт уменьшения процента пациентов с I A классом ($p_{1,4}<0,05$).

Оценка данных проведенного ультразвукового исследования свидетельствует о том, что достоверно нарастали размеры правой, левой и хвостатой долей печени (таблица 4). У пациентов с ИМТ более 30 кг/м² отмечена корреляционная взаимосвязь этого показателя с размерами хвостатой доли печени ($r=0,5$, $p<0,05$).

Выводы:

1. Нарастание выраженности ожирения, висцерального ожирения, процента висцерального жира, выраженности дисфункции висцерального жира у пациентов с НАЖБП сопровождается нарастанием

структурно — функциональных нарушений со стороны печени. По мере увеличения ИМТ определяется достоверно более высокая частота встречаемости гиперферментемии ГГТП, АСТ, АЛТ.

2. Нарастание выраженности и дисфункции висцерального жира у пациентов с НАЖБП достоверно коррелировало с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, ухудшением функциональных показателей (билирубинемии).
3. У больных с НАЖБП и ожирением I и II степени по данным расчетного индекса стеатоза печени FLI в 100% случаев была выявлена жировая дистрофия печени, а по данным ультразвукового исследования — преобладали IV и IC ультразвуковой класс стеатоза печени.
4. По данным оценки индекса фиброза печени NFS с увеличением ИМТ у пациентов с НАЖБП отмечено статистически значимое увеличение частоты встречаемости и выраженности фиброзных изменений в печени.
5. У пациентов с ожирением II степени отмечено достоверное увеличение размеров всех долей печени. У пациентов с ИМТ более 30 кг/м² отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь этого показателя с размерами хвостатой доли печени.

Литература | Reference

1. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2014 May. doi:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002 Sep; 162(16):1867–72. doi: 10.1001/archinte.162.16.1867.
3. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*. 2008; 207:928–934. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.022.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003; 348(17):1625–38. doi: 10.1056/NEJMoa021423.
5. Lubrano C, Saponara M, Barbaro G, Specchia P, Addessi E, Costantini D, Tenuta M, Di Lorenzo G, Genovesi G, Donini LM, Lenzi A, Gnassi L. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47059. doi: 10.1371/journal.pone.0047059.
6. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003; 124(1):71–79. doi: 10.1053/gast.2003.50004.
7. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2002; 12(1):49–51. doi: 10.1381/096089202321144577.
8. Petersen KF, Dufour S, Feng J, Befroy D, Dziura J, Man CD, Cobelli C, Shulman GI. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103:18273–18277. doi: 10.1073/pnas.0608537103.
9. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet*. 2008; 40:1461–1465. doi: 10.1038/ng.257.
10. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40:1387–1395. doi: 10.1002/hep.20466.
11. Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, Korenblat KM, Patterson BW, Klein S. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134:424–431. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.038.
12. Korenblat KM, Fabbrini E, Mohammed BS, Klein S. Liver, Muscle, and Adipose Tissue Insulin Action Is Directly Related to Intrahepatic Triglyceride Content in Obese Subjects. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1369–1375. doi: 10.1053/j.gastro.2008.01.075.
13. Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res*. 2009; 50: 74–79. doi: 10.1194/jlr.R800053-JLR200.
14. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Rudolph LL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1796–1808. doi: 10.1172/JCI200319246.
15. Kolak M, Westerbacka J, Velagapudi VR, Wägsäter D, Yetukuri L, Makkonen J, Rissanen A, Häkkinen AM, Lindell M, Bergholm R, Hamsten A, Eriksson P, Fisher RM, Orešič M, Yki-Järvinen H. Adipose tissue inflammation and increased ceramide content characterize subjects with high liver fat content independent of obesity. *Diabetes*. 2007 Aug; 56(8):1960–1968. doi: 10.2337/db07-0111.
16. Boza C, Riquelme A, Ibanez L, Duarte I, Norero E, Viviani P, Soza A, Fernandez JJ, Raddatz A, Guzman S, Arrese M. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass. *Obes Surg*. 2005 Sep; 15(8):1148–53. doi: 10.1381/0960892055002347.
17. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery. *Arch Surg*. 2003 Nov; 138(11):1240–1244. doi:10.1001/archsurg.138.11.1240.
18. Ong JP, Elariny H, Collantes R, Younoszai A, Chandhoke V, Reines HD, Goodman Z, Younoszai ZM. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2005 Mar 1; 15(3):310–315. doi: 10.1381/0960892053576820.
19. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Национальные клинические рекомендации // Российский кардиологический журнал. — 2017. — 164 с. Diagnostika, lechenie, profilaktika ozhireniya i associirovannyh s nim zabolevanij. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2017, 164p. [In Russian].
20. WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. — Geneva: World Health Organization, 2000. — P. 256.
21. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр): утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе

- РКО 25 сентября 2013 года // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — С. 379-472.
- Mareev V. YU., Ageev F. T., Arutyunov G. P. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu HSN (chetvertyj peresmotr): utverzhdeny na Kongresse OSSN 7 dekabrya 2012 goda, na Pravlenii OSSN 31 marta 2013 i Kongresse RKO 25 sentyabrya 2013 goda // Serdechnaya nedostatochnost'. 2013, vol. 14, no. 7 (81). pp. 379-472. [In Russian].
22. Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Викулова О. К., Галстян Г. Р., Кураева Т. Л., Петеркова В. А., Смирнова О. М., Старостика Е. Г., Суркова Е. В., Сухарева О. Ю., Токмакова А. Ю., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Р., Бешилева Д. Д., Бондаренко О. Н., Волеводз Н. Н., Григорян О. Р., Есаян Р. М., Ибрагимова Л. И., Калашников В. Ю., Липатов Д. В., Шестакова Е. А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й выпуск) // Сахарный диабет. — 2017. — Т. 20. — № 1S. — С. 1-121. doi: 10.14341/DM20171S8.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, et al. Standards of specialized diabetes care (8th edition) Diabetes mellitus. 2017; 20(1S):1-121. doi: 10.14341/DM20171S8. [In Russian].
 23. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterology. 2006 Nov; 6: 33-38. doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
 24. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams L A, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology. 2007 Apr; 45(4): 846-854. doi: 10.1002/hep.21496.
 25. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7): 412-9.
 26. Ergün Y. The diagnostic role of ultrasonography in liver steatosis. The Turkish Journal of Gastroenterology. 1999; 2: 96-100.