

# Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

М.И. Сыровенко<sup>✉1,2</sup>, Т.С. Кролевец<sup>1,2</sup>, М.А. Ливзан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

<sup>2</sup>БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

## Аннотация

**Цель.** Для оптимизации курации пациентов с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний изучить патогенетически обоснованные мишени формирования высокого кардиоваскулярного риска.

**Материалы и методы.** Провели открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП с различной стадией фиброза печени, которые были разделены на группы сравнения в зависимости от риска по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Собрали жалобы, анамнез заболевания и жизни, провели осмотр, общелабораторные исследования, исследование гормонального статуса, абдоминальное ультразвуковое исследование, сделали эхокардиографию и эластометрию печени для оценки выраженности фиброза. Работу с данными исследования и графический анализ осуществляли с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, статистический анализ с помощью STATISTICA 12.0.

**Результаты.** С увеличением возраста пациентов увеличивался риск по шкале SCORE-2 ( $z=-5,29; p<0,01$ ). Наиболее часто из сопутствующих заболеваний не сердечно-сосудистого генеза в исследуемой выборке встречалась желчнокаменная болезнь [35 (66,78%) пациентов]. Уровень растворимого рецептора лептина был более низким ( $z=-8,60; p<0,01$ ), а индекс лептинорезистентности более высоким ( $z=-5,95; p<0,01$ ) в группе более высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Соответствующие данные получены и при подсчете и анализе изменений индекса инсулинорезистентности ( $z=-2,15; p<0,01$ ). Стадия фиброза была выше у пациентов с более высоким ССР ( $z=-3,488; p<0,01$ ), в то время как статистически значимой разницы в уровне стеатоза не зафиксировано. По данным транзитной эластометрии у пациентов, принимающих статины, зафиксирован более низкий уровень фиброза ( $z=-3,747; p<0,01$ ) и стеатоза печени ( $z=-3,379; p<0,01$ ).

**Заключение.** Среди пациентов с НАЖБП артериальная гипертензия является самой часто встречающейся патологией. Желчнокаменная болезнь и сахарный диабет 2-го типа нередки у пациентов с коморбидным течением. Риск коморбидной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается с возрастом. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени, гиперинсулинемия и феномен лептинорезистентности ассоциированы с более высоким ССР по шкале SCORE-2 и SCORE-2-OP. Синдром повышенной кишечной проницаемости является возможным механизмом повышения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз, лептин, инсулин, зонулин, лептинорезистентность

**Для цитирования:** Сыровенко М.И., Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Механизмы формирования высокого сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2024;26(5):317–322. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202767

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Широкая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является проблемой общественного здравоохранения по всему миру. Она встречается у 25–26% населения с большой разницей в популяциях [1]. Несколько крупных исследований доказали, что НАЖБП, особенно в стадии фиброза, ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин, среди которых преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), за ними следуют внепеченочные злокачественные новообразования и осложнения, связанные с декомпенсацией печеночной недостаточности [2, 3]. Другие исследования указывают на тесную связь НАЖБП с повышенным риском как крупных кардиоваскулярных событий, так и других осложнений, таких как кардиомиопатия, кальцификация сердечных клапанов и аритмии, независимо от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [4]. Тем не менее актуальными остаются вопросы о том, какие

патогенетические механизмы лежат в основе формирования сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с НАЖБП, что позволило бы выделить и факторы повышения риска кардиоваскулярных событий у данной категории больных. Наиболее перспективными для изучения являются: оценка метаболизма жировой ткани, синдрома повышенной эпителиальной проницаемости и модуляции микробиоты. Каждый выявленный механизм в будущем может служить таргетной мишенью для разработки стратегий и программ профилактики и превентивной терапии пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ.

**Цель.** Для оптимизации курации пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ изучить патогенетически обоснованные мишени формирования высокого сердечно-сосудистого риска (ССР).

**Задачи.**

1. Оценить наличие и структуру сердечно-сосудистой коморбидности среди пациентов с НАЖБП.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыровенко Мария Ильинична** – аспирант каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО ККД. E-mail: mariapli@yandex.ru

**Кролевец Татьяна Сергеевна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог БУЗОО ККД. E-mail: mts-8-90@mail.ru

**Ливзан Мария Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ректор, зав. каф. факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО ОмГМУ, врач-гастроэнтеролог, гл. внештатный терапевт по СФО. E-mail: mlivzan@yandex.ru

✉ **Maria I. Syrovenko** – Graduate Student, Omsk State Medical University, gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary. E-mail: mariapli@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6300-367X

**Tatyana S. Krolevets** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University, gastroenterologist, Clinical Cardiology Dispensary. E-mail: mts-8-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7452-7230; Scopus Author ID: 56848263100; Researcher ID: AAP-7073-2021

**Maria A. Livzan** – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University, Corr. Memb. RAS. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017; Researcher ID: AAA-1409-2019

# Mechanisms of high cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Maria I. Syrovenko<sup>✉1,2</sup>, Tatyana S. Krolevets<sup>1,2</sup>, Maria A. Livzan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia

## Abstract

**Aim.** To optimise the curation of patients with a comorbid course of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease (CVD) to explore pathogenetically-based targets of high cardiovascular risk (CVR) formation.

**Materials and methods.** An open comparative study was conducted with the formation of a cohort of 126 patients with comorbid course of NAFLD and CVD with different stages of liver fibrosis, who were divided into comparison groups according to SCORE-2 and SCORE-2-OR. Collection of complaints, medical and life history, examination, general laboratory investigations and examination of hormonal status, abdominal ultrasound, EchoCG and liver elastometry to assess the severity of fibrosis were performed. Work with the study data and graphical analysis was performed using Microsoft Office 2019 software package statistical analysis using STATISTICA 12.0.

**Results.** SCORE-2 risk increased with increasing age of patients ( $z=-5.29$ ;  $p<0.01$ ). The most common non-cardiovascular co-morbidities in the study sample were cholelithiasis in 35 (66.78%) patients. Soluble leptin receptor levels were lower ( $z=-8.60$ ;  $p<0.01$ ) and leptin resistance index was higher ( $z=-5.95$ ;  $p<0.01$ ) in the higher cardiovascular group. Corresponding data were also obtained when the changes in insulin resistance index were calculated and analysed ( $z=-2.15$ ;  $p<0.01$ ). Fibrosis stage was higher, in patients with higher CVR ( $z=-3.488$ ;  $p<0.01$ ), while no statistically significant difference in steatosis level was recorded. According to transient elastometry, patients taking statins had lower levels of fibrosis ( $z=-3.747$ ;  $p<0.01$ ) and hepatic steatosis ( $z=-3.379$ ;  $p<0.01$ ).

**Conclusions.** The most common pathology is arterial hypertension. Gallstone disease and type 2 diabetes mellitus are often found in patients with a comorbid course. The risk of comorbid pathology and CVD increases with age. Formation of advanced stages of liver fibrosis, hyperinsulinaemia and leptin resistance phenomenon are associated with higher CVR according to SCORE-2 and SCORE-2-OR. The syndrome of increased intestinal permeability is a possible mechanism of increased CVD in patients with NAFLD.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, fibrosis, leptin, insulin, zonulin, leptin resistance

**For citation:** Syrovenko MI, Krolevets TS, Livzan MA. Mechanisms of high cardiovascular risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2024;26(5):317–322. DOI: 10.26442/20751753.2024.5.202767

2. Провести оценку риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и заболеваний среди пациентов, страдающих НАЖБП.
3. В открытом сравнительном исследовании оценить информативность клинико-лабораторных данных по формированию высокого ССР среди пациентов с НАЖБП.
4. В открытом сравнительном исследовании оценить информативность гормонов жировой ткани, неинвазивных маркеров повышенной кишечной проницаемости и фиброза печени у лиц с НАЖБП как маркеров формирования сердечно-сосудистой коморбидности.

## Материалы и методы

Для достижения поставленной цели провели открытое сравнительное исследование с формированием когорты из 126 пациентов с НАЖБП с различной стадией фиброза печени. Набор исследуемой группы осуществлялся в медицинских организациях города Омска амбулаторно-поликлинического профиля.

Всем пациентам, включенным в исследование, осуществляли сбор жалоб, анамнеза жизни с целенаправленным расспросом об образе жизни, лекарственном анамнезе, о наличии заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом и ССЗ. При обнаружении ССЗ пациентов с НАЖБП консультировал врач-кардиолог для постановки диагноза, тяжести заболевания и возможных осложнений, а также стабильности течения ССЗ. Критериями исключения стали: возраст старше 65 лет, подозрение на алкогольную или наркотическую зависимость, лекарственное, вирусное, аутоиммунное поражение печени, болезни накопления, цирроз печени, онкологические заболевания, тяжелые хронические неинфекционные заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия – АГ, сахарный диабет 2-го типа – СД 2 с симптомами метаболической декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность – ХСН III–IV функционального класса, инсульты), беременность, период лактации, операции на органах же-

лудочно-кишечного тракта в анамнезе (еюноилеальное шунтирование, резекция желудка, резекция тощей кишки, наложение билиарно-панкреатической стомы и др.) и низкая комплаентность пациента.

Провели обследование, включавшие общеклинический физикальный осмотр, стандартные лабораторные и инструментальные (ультразвуковое исследование брюшной полости, эхокардиография) методы. Диагноз верифицировали в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации по ведению пациентов с НАЖБП [5]. Всем пациентам на основе полученных данных рассчитаны следующие стандартизированные индексы: показатели степени стеатоза – St-index и FLI (Fatty Liver Index), показатель степени фиброза – FIB4, показатель инсулинорезистентности – HOMA-IR.

Для определения гормонального статуса провели оценку уровней инсулина, адипонектина, лептина с подсчетом индекса лептинорезистентности, который рассчитывался как отношение уровня лептина к его растворимому рецептору. В качестве неинвазивных маркеров повреждения кишечного барьера использовали триметиламин-N-оксид (ТМАО) и уровень зонулина в кале. Всем лицам, включенным в исследование, проводилась эластометрия печени для оценки степени стеатоза и стадии фиброза по шкале Metavir с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan®).

Работа с данными исследования и графический анализ осуществлялись с помощью программного пакета Microsoft Office 2019, статистический анализ с помощью STATISTICA 12.0 (русифицированная версия). Количественные данные представлены в виде среднего с указанием стандартного отклонения, а также в виде медианы с указанием 25 и 75-го перцентилей для величин с неправильным распределением. Качественные данные представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел. Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (rs), критериев Вальда–Вольфовица и Манна–Уитни для количественных данных. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p \leq 0,01$ .

**Таблица 1. Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения (1–3) мужского пола**

Параметр	Группа 1 (n=10)			Группа 2 (n=3)			Группа 3 (n=25)			χ <sup>2</sup>	z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, м	1,79	1,72	1,84	1,75	1,74	1,75	1,75	1,72	1,80	-0,16	-0,30	-1,12
Масса тела, кг	94,5	85	105	76,5	75	78	100	89	110	0,16	0,45	0,84
ИМТ Кетле, кг/м <sup>2</sup>	30,5	26,8	31,4	25,1	24,8	25,5	32,7	29,4	35,8	0,31	0,45	2,06*
Окружность талии, см	100	95	102	99	98	100	112	100	120	0,42*	-2,08*	2,68*
Окружность бедер, см	105	89	110	92	90	94	110	110	120	0,48*	-1,23*	2,31*
ОТ/ОБ	0,98	0,87	1,10	1,08	1,06	1,09	0,98	0,91	1,02	-0,09*	-1,24*	0,08*

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–4: P50 – медиана, P25 – верхний квартиль, P75 – нижний квартиль, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер. Сравнение с помощью таблиц сопряженности (χ<sup>2</sup> Пирсона), Вальда–Вольфовица (z) и Манна–Уитни (U); \*различия статистически значимы.

**Таблица 2. Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения (1–3) женского пола**

Параметр	Группа 1 (n=28)			Группа 2 (n=11)			Группа 3 (n=49)			χ <sup>2</sup>	z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75			
Рост, м	1,64	1,58	1,67	1,62	1,6	1,65	1,6	1,56	1,64	-0,20	-1,73	-1,63
Масса тела, кг	87	82	95,5	82	78	97	82	75	90	-0,19	-0,62	0,97
ИМТ Кетле, кг/м <sup>2</sup>	34,1	29,6	36,5	32,9	28,7	37,2	32,0	28,8	35,0	-0,12	-3,02*	1,59
Окружность талии, см	100	99	110	100	98	110	100	98	108	-0,12	0,59	0,72
Окружность бедер, см	109,5	97,5	111,5	110	100	113	110	99	112	0,03	0,25	0,08
ОТ/ОБ	0,95	0,91	1,11	0,95	0,88	1,1	0,92	0,91	1,02	-0,08	-0,68	1,31

## Результаты

Всего в исследование включено 126 пациентов, среди которых 38 (30,2%) мужчин и 88 (69,8%) женщин среднего трудоспособного возраста (медиана возраста 57 лет с межквартильным размахом 46–62 года).

Наиболее частой сердечно-сосудистой патологией в исследуемой группе была гипертоническая болезнь – у 90 (71,4%) человек. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 36 (28,6%) пациентов, фибрилляция предсердий – у 6 (4,8%), другие нарушения ритма (пароксизм, экстрасистолия) – у 27 (21,4%) пациентов, ХСН I стадии – у 14 (11,1%), ХСН IIa стадии – у 8 (6,4%), у 71 (56,4%) пациента диагностирована дислипидемия.

Согласно актуальным Российским согласительным документам по кардиоваскулярной профилактике [6] пациенты, включенные в исследование, были разделены по шкалам риска SCORE-2 и SCORE-2-OP для европейски стран с высоким уровнем сердечно-сосудистой смертности, которые оценивают 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин в возрасте 40–70 лет. Для лиц моложе 40 лет использовали шкалу относительного суммарного ССР. Пациенты с диагнозом ИБС относились к группе очень высокого ССР. Учитывая малочисленность группы высокого риска сравнение провели по следующим группам: группа 1 – низкий риск 30,20% (n=38), группа 2 – умеренный риск 10,30% (n=13) и группа 3 – высокий и очень высокий риск 58,73% (n=74).

Пациенты в исследуемых группах сравнимы по полу. С увеличением возраста пациентов увеличивался риск по шкале SCORE-2 (z=-5,29; p<0,01), что соотносится с имеющимися литературными данными о том, что риск коморбидной патологии и ССЗ увеличивается с возрастом [6].

Морфометрическая характеристика пациентов групп сравнения в зависимости от пола представлена в табл. 1 (мужчины) и в табл. 2 (женщины). Статистически значимая разница в окружности талии и бедер зафиксирована в группе мужчин, а именно: преобладание абдоминального типа распределения жировой ткани в группе высокого и очень высокого ССР. Среди женщин отмечалась статистически значимая тенденция к повышению индекса массы тела (ИМТ) среди пациентов с низким риском ССЗ.

Общим фактором риска и для НАЖБП, и для ССЗ являются избыточная масса тела и ожирение. Структура встре-

**Таблица 3. Структура встречаемости ожирения и избыточной массы тела в группах сравнения (1–3)**

Показатель	Группа 1 (n=38)		Группа 2 (n=13)		Группа 3 (n=74)		z
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Нормальная масса тела	2	5,3	2	15,4	2	2,7	-4,007*
Избыточная масса тела	17	44,7	2	15,4	29	39,2	
Ожирение 1-й степени	10	26,3	5	38,5	24	32,4	
Ожирение 2-й степени	4	10,5	4	30,8	15	20,3	
Ожирение 3-й степени	5	13,2	0	0	4	5,4	

чаемости ожирения и избыточной массы тела в группах сравнения представлена в табл. 3. Пациенты с более высоким риском по SCORE-2 имели более высокий ИМТ.

По результатам опроса бессимптомное течение НАЖБП зафиксировано у 7 (63,64%) пациентов с низким риском по шкале SCORE-2, у 6 (46,15%) пациентов в группе умеренного риска, у 37 (50,68%) пациентов в группе очень высокого риска. Ведущим симптомом во всех трех группах сравнения была отрыжка воздухом. В группах сравнения статистически достоверных различий по частоте и интенсивности основных жалоб не было.

Наиболее часто из сопутствующих заболеваний не сердечно-сосудистого генеза в исследуемой выборке встречались: желчнокаменная болезнь у 35 (66,78%) пациентов [холецистэктомия по этому поводу проведена 14 (17,64%) пациентам], предиабет – 28 (35,28%) пациентов, хронический панкреатит – 27 (34,02%) пациентов. Реже встречались СД 2 [у 19 (23,94%) человек] и остеоартроз [у 16 (20,16%) человек]. По распространенности вышеперечисленных сопутствующих патологий в группах сравнения достоверно значимых различий не обнаружено.

По данным физикального осмотра у пациентов с более высоким ССР достоверно чаще встречались: ксантелазмы (z=-5,29; p<0,01), рубиновые пятна (z=-2,55; p<0,01), боль в правом (z=-5,292; p<0,01) и левом (z=-2,551; p<0,01) подреберье, увеличение печени (z=-4,637; p<0,01).

Таблица 4. Результаты исследования гормонального статуса в группах сравнения (1–3)

Лабораторный показатель	Группа 1 (n=38)			Группа 2 (n=13)			Группа 3 (n=74)			z	U
	P50	P25	P75	P50	P25	P75	P50	P25	P75		
Уровень инсулина в крови*, мМЕ/л	5,74	3,25	10,47	4,62	3,07	9,24	5,86	2,15	10,01	-0,92	-2,03*
Уровень лептина*, нг/мл	39,59	12,92	78,47	25,95	7,44	68,06	20,74	8,43	47,27	-1,15	-2,03*
ObR*, нг/мл	36,84	22,41	57,34	37,63	20,16	50,34	15,41	3,15	40,98	-8,60*	-7,71*
FLI leptin / ObR*	98,56	52,06	132,67	97,38	36,91	126,94	134,74	78,78	275,70	-5,95*	5,35*
НОМА IR	0,84	0,20	1,76	0,97	0,74	2,28	1,49	0,43	3,13	-2,15*	1,00

Примечание. ObR – уровень рецептора к лептину.

Систолическое и диастолическое давление, пульс в группе 1 – 120 (110–140)/80 (70–90) мм рт.ст., 70 (56–96) уд/мин соответственно. В группе 2 – 130 (118–140)/80 (70–85) мм рт.ст., 70 (56–100) уд/мин соответственно. В группе 3 – 120 (110–170) / 80 (60–110) мм рт.ст., 68 (56–100) уд/мин соответственно. По данным показателей различий не отмечалось, что, вероятно, связано с достижением целевых цифр артериального давления и пульса у участников исследования на фоне терапии.

Отклонений в общем анализе крови не выявлено. Клинико-биохимическая активность НАЖБП отмечена у 23 (65,71%) пациентов. При этом цитолиз (подъем аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) диагностирован у 14 (11,11%), холестаза (подъем  $\gamma$ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы – ЩФ) – у 23 (18,25%) и смешанные нарушения (цитолиз и холестаз) – у 3 (2,4%) участников исследования. Биохимическая активность у данных пациентов не превышала 2-й степени, что, в свою очередь, не могло повлиять на дальнейшую оценку стадии фиброза с помощью эластометрии. Дополнительно рассчитываемый коэффициент де Ритиса (соотношение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы) был более 1,33 у 16 (12,70%) пациентов, менее 1,33 у 110 (87,30%) пациентов. Обращает на себя внимание нормальный уровень холестерина у респондентов, что связано с приемом гиполипидемической терапии, если это было предусмотрено. Уровень гемоглобина ( $z=-2,53$ ;  $p<0,01$ ), общего белка ( $z=-3,69$ ;  $p<0,01$ ) и общего билирубина ( $X2=-0,35$ ) был ниже у пациентов с более высоким ССР. В группе 2 более высоким был уровень лейкоцитов ( $z=-3,23$ ;  $p<0,01$ ), глюкозы натощак ( $z=-6,00$ ;  $p<0,01$ ), ЩФ ( $X2=0,26$ ) и коэффициента де Ритиса ( $\chi^2=0,19$ ).

Результаты исследования гормонального статуса и их сравнение в группах в зависимости от ССР представлены в табл. 4. Отмечалась тенденция к более низким значениям лептина и его растворимого рецептора по мере увеличения ССР. Однако индекс лептинорезистентности, наоборот, становился более высоким по мере нарастания ССР, что говорит о феномене лептинорезистентности как наиболее информативном изменении среди пациентов с НАЖБП при повышении риска сердечно-сосудистых событий. Соответствующие данные были получены и при подсчете и анализе изменений индекса инсулинорезистентности.

В рамках оценки энтерогепатического барьера мы провели исследование уровня ТМАО в крови и зонулина в кале. Уровень ТМАО оказался выше в группе более высокого ССР (рис. 1).

При оценке уровня зонулина у пациентов с НАЖБП обращает на себя внимание отклонение этого показателя выше референтных значений (более 110 нг/мл получено у 95 пациентов в исследуемой выборке). При сравнительной оценке выявлен статистически значимо более высокий уровень зонулина в кале ( $z=-5,78$ ;  $p<0,01$ ) у лиц с более высоким риском по шкале SCORE-2 (рис. 2).

У пациентов с более высоким ССР статистически значимо выше был индекс стеатоза St-index ( $p<0,005$ ,  $U=2,66$ ;  $p<0,01$ ), индекс фиброза FIB-4 ( $p<0,001$ ,  $U=3,89$ ;  $p<0,01$ ). По другим расчетным показателям статистически значимой разницы не зафиксировано.

Рис. 1. Уровень ТМАО в исследуемых группах (1–3).

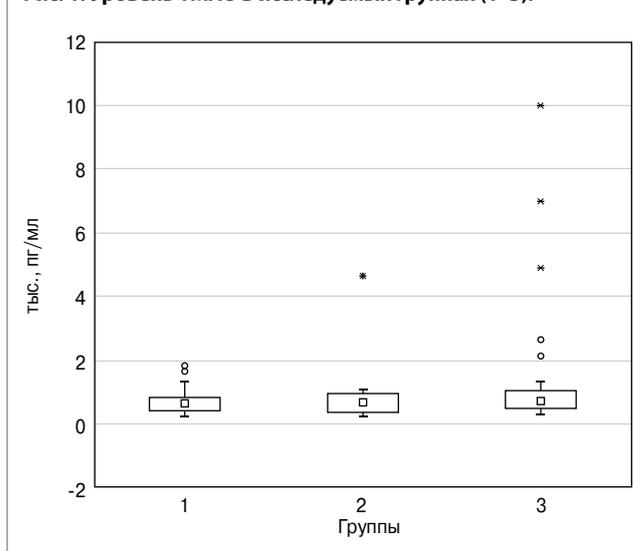
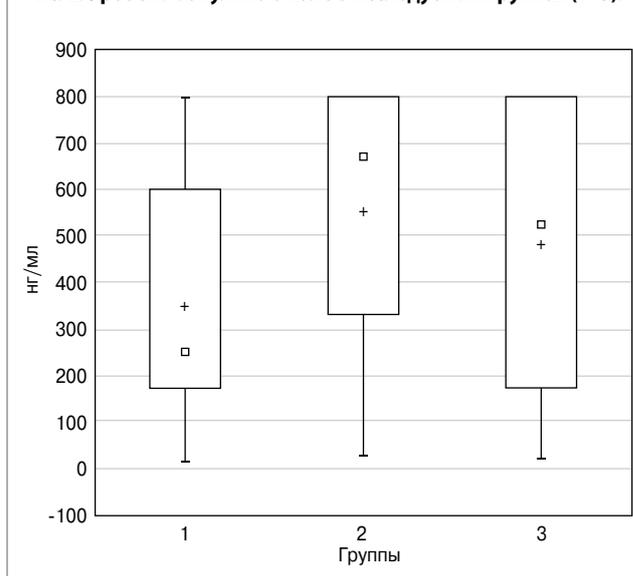


Рис. 2. Уровень зонулина в кале в исследуемых группах (1–3).



Всем пациентам провели абдоминальное ультразвуковое исследование. По результатам его выявлена гепатомегалия – 16,67%, повышенная эхогенность печени – 76,20%, конкременты желчного пузыря – 11,12%, сладж в желчном пузыре – 26,0%, повышенная эхогенность поджелудочной железы – 74,60%. Статистически значимой разницы между группами сравнения не зафиксировано.

Пациентам провели эхокардиографию. По данным этого исследования выявлены: индекс массы миокарда левого желудочка – 97,07 г/м<sup>2</sup> (медиана 93,5 г/м<sup>2</sup> с межквартирным размахом 83,5–108 г/м<sup>2</sup>), масса миокарда левого желу-

дочка – 183,32 г (медиана 187,5 г с межквартильным размахом 169–209 г), фракция выброса по Тейхольцу – 62,96% (медиана 63,5% с межквартильным размахом 60–66,9%). Статистически значимой разницы между группами сравнения не зафиксировано.

Стадия фиброза оценена у всех пациентов с помощью транзиторной эластометрии. У 73 (57,9%) из них фиброз печени не выявлен, 41 (32,5%) пациент имел 1-ю стадию фиброза, 7 (5,6%) пациентов – 2-ю и 5 (4,0%) пациентов – 3-ю. Стадия фиброза выше у пациентов с более высоким ССР ( $z=-3,49$ ;  $p<0,01$ ), в то время как статистически значимой разницы в уровне стеатоза не зафиксировано.

## Обсуждение

Ассоциация НАЖБП и риска ССЗ описана неоднократно разными исследователями по всему миру. Эта патология печени связана с повышенным риском ИБС, инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности [7]. Несмотря на то что основным патоморфологическим субстратом при НАЖБП является повреждение гепатоцитов, основные причины смертности у пациентов с НАЖБП обусловлены атеросклеротическими сердечно-сосудистыми осложнениями, причем пациенты с неалкогольным стеатогепатитом или прогрессирующим фиброзом подвергаются большему риску, чем пациенты со стеатозом [2].

Большинство исследователей, изучающих данную проблему, для оценки фиброза и стеатоза используют различные расчетные индексы. E. van den Berg и соавт., исследуя 34 240 пациентов с коморбидным течением НАЖБП, пришли к выводам, что  $FLI \geq 60$  ассоциирован с увеличением распространенности СД 2, метаболического синдрома, ССЗ и нарушения функции почек, а прогнозируемый на 10 лет ССР был значительно выше у пациентов с более высоким FLI и NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score):  $FLI \geq 60$  и  $NFS > 0,676$  были независимыми предикторами начала терапии статинами [8]. Интересным представляется недавно опубликованное корейское популяционное исследование 283 427 пациентов, целью которого являлся поиск связи между ИБС, неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и НАЖБП. Оценку поражения печени проводили с помощью Framingham steatosis index (FSI). Установлена статистически значимая связь с увеличением частоты встречаемости хронической ИБС у пациентов с НАЖБП, но не с крупными сердечно-сосудистыми событиями [9]. При оценке по шкале SCORE более высокий ССР был ассоциирован с более высоким риском фиброза печени согласно расчетным индексам FIB-4, Форнса, FLI и NFS [10]. Более высокие расчетные индексы FIB-4 и NFS ассоциированы с увеличением как сердечно-сосудистой смерти, так и от всех причин [11]. Полученные нами данные о более высоком индексе стеатоза St-index и индексе фиброза FIB-4 согласуются с перечисленными исследованиями. Похожие результаты получили исследователи из Европы, но с использованием Framingham risk score (FRS) [12]. D. Niederseer и соавт. пришли к выводу, что FRS был самым высоким у пациентов со значительным фиброзом по результатам эластометрии печени (F3–4) [13], а N. Tamaki и соавт. пришли к похожим выводам, но использовали для оценки фиброза сывороточные маркеры [14]. В исследовании мы в качестве оценки фиброза использовали эластометрию, по результатам которой получены похожие результаты. При сравнении пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и НАЖБП, первые имели более высокий FRS и корреляцию с FIB-4 [15]. Пациенты с НАЖБП с более высоким NFS имели более высокое пульсовое давление, чаще страдали АГ [16].

Перечисленные исследования подчеркивают значимость стадии фиброза печени как одного из важнейших прогно-

стических факторов у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ССЗ. Тем не менее остается неясным механизм увеличения ССЗ у пациентов с этой патологией печени. Наиболее перспективным представляется метаболизм жировой ткани. В исследованиях на мышиных моделях высокий уровень лептина в плазме крови ассоциировался со стеатогепатитом и фиброзом печени, а следовательно, с прогрессированием жировой болезни печени [17, 18]. Другие исследователи приходят к схожим результатам, утверждая, что уровень лептина у пациентов с НАЖБП значительно повышен [19]. По данным некоторых авторов гиперлептинемия и лептинорезистентность ассоциированы с более тяжелым течением НАЖБП и развитием фиброза [20]. В результате нашего исследования лептинорезистентность ассоциирована с более высоким ССР по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP.

Еще одним механизмом увеличения ССЗ у пациентов с НАЖБП является синдром повышенной эпителиальной проницаемости и модуляции микробиоты. В нескольких исследованиях уже показан вклад дисбактериоза в прогрессирование и развитие НАЖБП и нескольких мишеней ССЗ [5, 21]. Зонулин является частью мембранного комплекса claudin-occludin-guanylate, который образует плотные соединения в апикальной части эндотелия кишечника. В свою очередь, плотные соединения играют ключевую роль в целостности кишечного барьера, представляют собой «механическое разделение» между люминальным пространством и другими компонентами кишечного барьера [22]. Это позволяет считать зонулин одной из основных мишеней для оценки синдрома повышенной кишечной проницаемости [23]. O. Hendy и соавт. в своем исследовании показали, что повышение уровня зонулина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП имеет положительную корреляцию с неалкогольным стеатогепатитом, что указывает на возможную роль в патогенезе возникновения и прогрессирования НАЖБП [24]. Ранее в наших исследованиях сделан вывод, что повышенный уровень зонулина в кале может быть ассоциирован с формированием и прогрессированием фиброза печени при НАЖБП [25]. В настоящем исследовании уровень зонулина в кале был выше у пациентов с более высоким риском по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Кроме того, зафиксировано увеличение уровня ТМАО, повышенный уровень которого потенциально может рассматриваться как фактор, влияющий на ССЗ в силу проатерогенных, провоспалительных и протромботических эффектов этой молекулы [26].

## Заключение

Для пациентов с НАЖБП характерна высокая распространенность ИБС. Самой часто встречающейся патологией является АГ. Риск коморбидной патологии и ССЗ увеличивается с возрастом. Увеличение риска развития ССЗ при НАЖБП отмечается среди лиц мужского пола, страдающих абдоминальным ожирением. Для пациентов с более высоким ССР характерны более высокий уровень лейкоцитов, глюкозы натощак, ЩФ и коэффициента де Ритиса и более низкий уровень гемоглобина и общего белка. Формирование прогрессирующих стадий фиброза печени, гиперинсулинемия и феномен лептинорезистентности ассоциированы с более высоким ССР по шкалам SCORE-2 и SCORE-2-OP. Синдром повышенной кишечной проницаемости является возможным механизмом повышения ССР у пациентов с НАЖБП.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда №22-75-00014 (соглашение №22-75-00014 от 27 июля 2022 г.). Режим доступа: <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

**Funding source.** The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22-75-00014 (agreement No. 22-75-00014 dated July 27, 2022). Available at: <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ (протокол №11 от 16.09.2022). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Omsk State Medical University (Protocol №11 dated 16.09.2022). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2017;37(Suppl. 1):81-4. DOI:10.1111/liv.13299
- Ekstedt M, Hagström M, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology.* 2015;61(5):1547-54. DOI:10.1002/hep.27368
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
- Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Cardiovascular risk factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2019;39(1):197-204. DOI:10.1111/liv.13973
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(5):5452 [Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(5):5452 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
- Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):938-46. DOI:10.1093/eurjpc/zwab212

- Van den Berg EH, Wolters AAB, Dullaart RPF, et al. Prescription of statins in suspected non-alcoholic fatty liver disease and high cardiovascular risk, a population-based study. *Liver Int.* 2019;39(7):1343-54. DOI:10.1111/liv.14116
- Cho YK, Kim M, Kim YJ, et al. Predictive value of the Framingham steatosis index for cardiovascular risk: a nationwide population-based cohort study. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1163052. DOI:10.3389/fcvm.2023.1163052
- Ballestri S, Mantovani A, Baldelli E, et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(1):98. DOI:10.3390/diagnostics11010098
- Yan Z, Liu Y, Li W, et al. Liver fibrosis scores and prognosis in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2022;52(11):e13855. DOI:10.1111/eci.13855
- Dogan S, Celikbilek M, Yilmaz YK, et al. Association between liver fibrosis and coronary heart disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(3):298-304. DOI:10.1097/MEG.0000000000000286
- Niederseer D, Wernly S, Bachmayer S, et al. Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Is Independently Associated with Cardiovascular Risk in a Large Austrian Screening Cohort. *J Clin Med.* 2020;9(4):1065. DOI:10.3390/jcm9041065
- Tamaki N, Kurosaki M, Takahashi Y, et al. Liver fibrosis and fatty liver as independent risk factors for cardiovascular disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(10):2960-6. DOI:10.1111/jgh.15589
- Zhang P, Dong X, Zhang W, et al. Metabolic-associated fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023;47(1):102063. DOI:10.1016/j.clinre.2022.102063
- Long MT, Pedley A, Massaro JM, et al. The Association between Non-Invasive Hepatic Fibrosis Markers and Cardiometabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157517. DOI:10.1371/journal.pone.0157517
- Martínez-Uña M, López-Mancheño Y, Diéguez C, et al. Unraveling the role of leptin in liver function and its relationship with liver diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9368. DOI:10.3390/ijms21249368
- Jiménez-Cortegana C, García-Galey A, Tami M, et al. Role of Leptin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines.* 2021;9(7):762. DOI:10.3390/biomedicines9070762
- Wree A, Kahraman A, Gerken G, Canbay A. Obesity affects the liver - the link between adipocytes and hepatocytes. *Digestion.* 2011;83(1-2):124-33. DOI:10.1159/000318741
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;155(7):43-51 [Krolevets TS, Livzan MA. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;155(7):43-51 (in Russian)].
- Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(16):2089-105. DOI:10.1016/j.jacc.2019.03.024
- Лазебник Л.Б., Туркина С.В. Энтерогапатозизм как основа психосоматической патологии человека. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2023;216(8):9-23 [Lazebnik LB, Turkina SV. Enterogaepatocentrism as the basis of human psychosomatic pathology. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2023;216(8):9-23 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-216-8-9-23
- Łoniewska B, Węgrzyn D, Adamek K, et al. The Influence of Maternal-Foetal Parameters on Concentrations of Zonulin and Calprotectin in the Blood and Stool of Healthy Newborns during the First Seven Days of Life. An Observational Prospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2019;8(4):473. DOI:10.3390/jcm8040473
- Hendy OM, Elsaabaay MM, Aref MM, et al. Evaluation of circulating zonulin as a potential marker in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *APMIS.* 2017;125(7):607-13. DOI:10.1111/apm.12696
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Сыровенко М.И. Фиброз печени при неалкогольной жировой болезни печени: роль адипокинов и неинвазивной оценки состояния кишечного барьера. *Доказательная гастроэнтерология.* 2023;12(2):46-54 [Krolevets TS, Livzan MA, Syrovenko MI. Liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: the role of adipokines and noninvasive assessment of the intestinal barrier. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2023;12(2):46-54 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20231202146
- Кочетков А.И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(6):3014 [Kochetkov AI, Klepikova MV, Ostroumova OD. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular diseases. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(6):3014 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-3014

Статья поступила в редакцию /

The article received:

23.04.2024

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

25.07.2024



OMNIDOCTOR.RU