

Д.Ю. Сердюков¹, А.В. Гордиенко¹, И.И. Жирков¹,
А.С. Федорова¹, Д.А. Соколов¹, В.Т. Дыдышко²,
С.В. Апалько², С.Г. Щербак²

Метаболический статус, ультразвуковые изменения печени и сосудистой стенки артерий у мужчин, страдающих абдоминальным ожирением

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Резюме. Оценена распространенность метаболических, сосудистых и печеночных нарушений у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих абдоминальным ожирением. Установлено, что у мужчин, страдающих начальным ожирением, по сравнению с пациентами с нормальным питанием, определяется высокая частота артериальной гипертензии (67 и 37%, $\chi^2=41,5$; $p<0,001$), атерогенной дислипидемии (59 и 34%, $\chi^2=26$; $p<0,001$), предиабета (47 и 17%; $p<0,001$), атеросклероза общих сонных артерий (26 и 15%, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$) и неалкогольной жировой болезни печени (27 и 6%, $\chi^2=124$; $p<0,001$). При ожирении выявлена умеренно повышенная концентрация лептина ($p<0,001$), фактора некроза опухолей α ($p=0,005$) и грелина ($p=0,009$). У пациентов с индексом массы тела >30 кг/м² определены признаки ремоделирования левых камер сердца в виде увеличения объема левого предсердия и гипертрофии левого желудочка ($p<0,001$). Показатели артериальной жесткости в целом в выборке и в группах были в пределах нормальных значений без внутригрупповых отличий ($p>0,05$). Выявлена значимая корреляционная взаимосвязь ожирения с предиабетом, дислипидемией и дисгликемией, гипертрофией левых камер сердца, стадией печеночного фиброза. На фоне начального ожирения определяется адипокиновый и углеводно-липидный дисбаланс, способствующий развитию инсулинорезистентности, хронического асептического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Наличие неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с ее фиброзом у этой категории пациентов следует считать ранним маркером метаболического синдрома и атеросклероза.

Ключевые слова: метаболический синдром, субклинический атеросклероз, дислипидемия, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, предиабет, адипокины, неалкогольная жировая болезнь печени, мужчины молодого и среднего возраста.

Введение. Образ жизни современного человека, связанный с неуклонно растущей механизацией физического труда и средств передвижения, а также сохраняющаяся широкая доступность пищевых ресурсов на основе простых рафинированных углеводов все чаще ведут к нарушению равновесия расхода и потребления энергии. Итогом положительного энергетического баланса является запасание макроэргов в виде жирных кислот, эволюционно направленное на выживание Homo Sapiens в меняющихся неблагоприятных условиях внешней среды. В современных реалиях пищевого изобилия и гиподинамии «расплатой» за стабильность стала пандемия абдоминального ожирения (АО), охватившая большинство постиндустриальных и индустриальных стран мира. По данным исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации» (ЭСССЕ-РФ) (2013) [1, 2], нарушение алиментарного статуса в возрасте 35–44 лет определялось у 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45–54 лет – у 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55–64 лет – у 35,7 и 52,1% мужчин и женщин соответственно.

Избыточная масса и активность клеток жировой ткани ведут к развитию целого ряда заболеваний как

отдельных органов, так и их систем. Патология опорно-двигательного аппарата, систем пищеварения, кровообращения, эндокринных органов, расстройства половой и эмоциональной сферы, онкологические заболевания – вот далеко не полный перечень нозологических форм, ассоциированных с АО [1].

Наиболее актуальными заболеваниями, связанными с избыточной жировой массой, являются артериальная гипертензия (АГ) и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Их сочетание вместе с нарушениями углеводного и/или липидного обмена объединяются в метаболический синдром (МС), характеризующийся неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом и высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа [6, 10]. По данным завершеного в 2014 г. российского открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования DIREG 2, продемонстрировано увеличение общей заболеваемости НАЖБП до 37,3% от популяции, что оказалось взаимосвязано с ожирением и дислипидемией (ДЛП) [2].

В настоящее время научной общественностью активно обсуждается «метаболически здоровое ожирение» – нарушение алиментарного статуса без АГ и

инсулинорезистентности, т. е. без МС [4]. При этом гормональная активность адипоцитов, наличие ультразвуковых признаков жировой дистрофии печени, начальные изменения сосудистой стенки артерий в диагностические критерии не входят, что может вести к недооценке роли ожирения как со стороны пациента, так и со стороны лечащего врача.

Цель исследования. Оценить распространенность метаболических, сосудистых и печеночных нарушений у мужчин молодого и среднего возраста, страдающих абдоминальным ожирением.

Материалы и методы. В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова с 2015 по 2017 г. проведено одноцентровое одномоментное обсервационное выборочное обследование 586 военнослужащих-мужчин в возрасте $38,5 \pm 5,6$ года. Обследуемые в зависимости от наличия АО были разделены на 2 группы: I группа – 164 человека с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м², II группа – 422 мужчины с нормальной массой тела. Всем пациентам была проведена оценка расширенной липидограммы с определением концентрации липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГЛ), аполипептинов А и В (апоА, апоВ), уровня адипокинов. Гликемия рассчитывалась натощак и при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ); определялся индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR). Изменения сердца и сосудистой стенки оценивались при эхокардиографии и ультразвуковом исследовании толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ ОСА), а также в протоколе сфигмографии с расчетом скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и производных от нее индексов. У всех обследованных были исследованы биохимические показатели печеночного цитолиза, холестаза; эластичность печени оценивалась при помощи механоэластографии на аппарате «FibroScan 502».

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследуемых мужчин I группы (страдающих АО) составил 39,8 [39–40,7] года, во II группе – 38,7 [38,2–39,2] года ($p=0,023$). ИМТ в I и II группах составил 33 [32,5–33,4] и 26 [25,7–26,2] кг/м² соответственно ($p<0,001$); ОТ – 104,6 [103,4–105,9] и 87,8 [87–88,6]

см ($p<0,001$) при длительности ожирения 7,6 [6,9–8,3] года. При клиническом обследовании и уточнении анамнеза жизни было установлено, что у пациентов, страдающих АО, по сравнению с представителями II обследуемой группы ожидаемо более часто выявлялась гиподинамия (38 и 23%, $\chi^2=21$, $p<0,001$) и АГ (67 и 37%, $\chi^2=41,5$, $p<0,001$), являющиеся также и факторами риска заболеваний, обусловленных атеросклерозом. В этой же группе определялась тенденция к некоторому снижению употребления свежих фруктов и овощей. Курение сигарет в группах было выявлено у 49 и 47% обследованных мужчин соответственно (рис. 1).

У пациентов, страдающих ожирением, отмечались достоверно значимые проатерогенные изменения липидного спектра: повышение уровня ЛПНП и ТГЛ, а также апоВ, что на фоне относительно нормальных значений общего холестерина свидетельствовало о наличии скрытой ДЛП (59% в I и 34% во II группе, $\chi^2=26$; $p<0,001$). Наиболее часто в этой категории пациентов встречался II В (35 и 12,5%) и II А (19 и 16,4%) тип ДЛП по Фредериксону ($\chi^2=33$; $p<0,001$). Средние значения гликемии натощак и через 2 часа ПГТТ в обеих группах находились в пределах нормы; в I группе эти показатели несколько превышали показатели II группы. В то же время для АО весьма характерными оказались гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, определяемая при расчете НОМА-IR ($p<0,001$), таблица 1.

Были установлены следующие изменения адипокинового профиля: при ожирении определялась повышенная концентрация секретируемого адипоцитами лептина ($p<0,001$), ФНО- α ($p=0,005$) и грелина ($p=0,009$). Уровень других адипокинов не претерпевал значимых изменений по сравнению с группой обследуемых с нормальной массой тела ($p>0,05$).

Выявлено, что у мужчин, страдающих ожирением, частота диагностированного предиабета и ДЛП оказалась в 3 и 1,5 раза выше, чем у пациентов с нормальным алиментарным статусом ($p<0,001$). Обращала на себя внимание высокая (67%) распространенность МС и сочетанных расстройств липидного и углеводного обмена (32%) в I группе ($p<0,001$), рисунок 2.

У пациентов с ИМТ >30 кг/м² были выявлены признаки ремоделирования левых камер сердца в виде увеличения объема левого предсердия и гипертрофии левого желудочка ($p<0,001$). Показатели сосудистой эластичности в целом в выборке и в группах были в

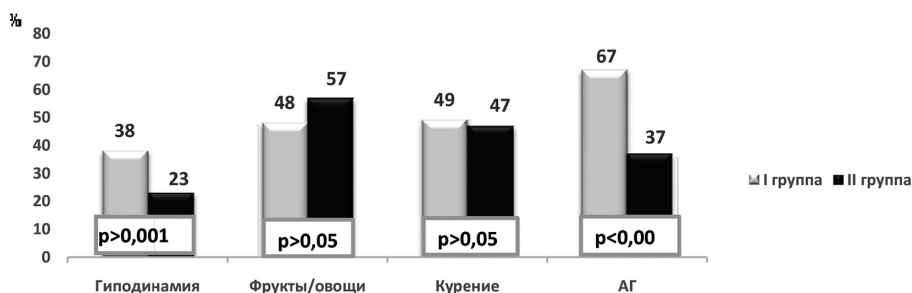


Рис. 1. Клинико-анамнестические особенности обследуемых пациентов

Особенности метаболического статуса в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 [5,3–5,7]	5,2 [5,0–5,3]	=0,004
ЛПОНП, ммоль/л	1,0 [0,9–1,2]	0,7 [0,6–0,8]	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,6 [3,3–3,9]	3,2 [3,0–3,4]	=0,014
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,2–1,4]	1,5 [1,4–1,6]	=0,005
ТГЛ, ммоль/л	2,2 [1,9–2,5]	1,5 [1,3–1,6]	=0,014
Коэффициент атерогенности	4,1 [3,7–4,7]	3,0 [2,5–3,2]	<0,001
апоА1, г/л	1,4 [1,3–1,5]	1,6 [1,5–1,7]	>0,05
апоВ, г/л	1,3 [1,2–1,4]	1,1 [1,0–1,2]	<0,001
апоВ/апоА1	1,0 [0,9–1,0]	0,8 [0,7–0,8]	=0,002
Глюкоза, ммоль/л	5,4 [5,3–5,6]	5,1 [5,0–5,2]	<0,001
Глюкоза через 2 часа ПГТТ, ммоль/л	6,0 [5,7–6,4]	5,7 [5,5–5,9]	>0,05
Инсулин, мкЕ/мл	15,8 [13,0–18,6]	8,4 [6,7–10,0]	<0,001
НОМА-IR, у.е.	3,6 [2,8–4,3]	2,0 [1,6–2,4]	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	22,2 [16,8–27,5]	22,5 [18,9–26,1]	>0,05
Резистин, нг/мл	30,8 [26,7–34,9]	27,2 [24,9–29,6]	>0,05
Грелин пг/мл	10,3 [7,8–12,8]	7,4 [6,5–8,4]	=0,009
ИЛ-6, пг/мл	9,2 [7,6–10,7]	7,8 [6,8–8,8]	>0,05
Лептин, нг/мл	3,7 [2,8–4,6]	1,5 [1,3–1,8]	<0,001
ФНО- α , пг/мл	1,9 [1,5–2,2]	1,3 [1,2–1,5]	=0,005

Примечание: ИЛ-6 – интерлейкин-6, ФНО- α – фактор некроза опухолей α .

пределах нормальных значений без внутригрупповых отличий ($p > 0,05$). Начальные проявления атеросклероза в виде очагового утолщения интима-медиа ОСА и атеросклеротических бляшек чаще определялись у пациентов, страдающих АО (26 и 15% соответственно, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$), таблица 2.

На фоне АО у обследованных мужчин были выявлены погранично высокие значения АЛТ ($p < 0,001$), значимые отличия по уровню АСТ и щелочной фосфатазы. При ультразвуковом исследовании в I группе признаки жирового гепатоза были установлены у 85% мужчин (30% во II группе, $\chi^2=139$; $p < 0,001$). С учётом дополнительной ориентации на ферменты цитолиза и обменные нарушения как более строгие критерии НАЖБП данная нозологическая форма была диагно-

стирована у 27% пациентов, страдающих АО, и 6% мужчин с нормальной массой тела ($\chi^2=124$; $p < 0,001$). Средние значения эластичности печени в I группе соответствовали диапазону начального фиброза по критериям международной группы по изучению гепатитов (METAVIR) и норме (II группа) ($\chi^2=5,0$; $p=0,05$), таблица 3.

Для оценки взаимосвязи ожирения с патологией липидного и углеводного обменов, ремоделированием миокарда, изменениями сосудистого русла и печени был проведен корреляционный анализ (табл. 4).

Известно, что ожирение тесно взаимосвязано с широким спектром кардиологических и эндокринных заболеваний, являясь либо их триггером, либо следствием. Патофизиологические реакции на фоне АО в

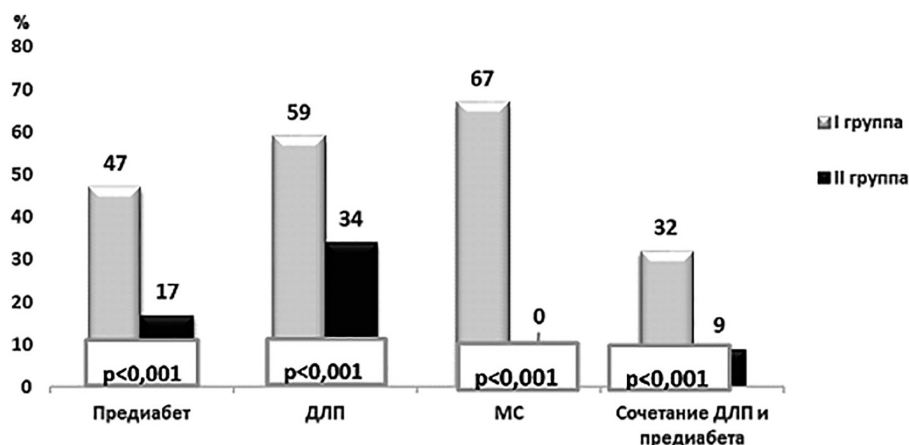


Рис. 2. Частота нарушений липидного и углеводного обмена в группах

Таблица 2

Ультразвуковая структура сердца и функциональное состояние сосудистой стенки в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Объем ЛП, мл	61,9 [57,7–67,0]	50,5 [48,5–52,6]	<0,001
Индекс объема ЛП, мл/м ²	34,2 [31,8–36,6]	28,9 [27,6–30,2]	<0,001
ИММ ЛЖ, г/м ²	109,0 [105,3–112,6]	97,4 [95,2–99,6]	<0,001
Фракция выброса, %	64,6 [63,4–65,8]	64,3 [63,4–65,]	>0,05
Е/А, у. е.	1,23 [1,17–1,29]	1,33[1,29–1,37]	=0,01
ТИМ ОСА, мм	0,86 [0,79–0,93]	0,73 [0,7–0,76]	<0,001
СРПВ, м/с	7,4 [7,0–7,7]	7,2 [6,9–7,3]	>0,05
САVI, у. е.	6,8 [6,4–7,3]	6,9 [6,7–7,0]	>0,05
АВI, у. е.	1,1 [1,1–1,2]	1,1 [1,0–1,1]	>0,05

Примечание: ЛП – левое предсердие, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, Е/А – диастолическая функция левого желудочка, САVI – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, АВI – лодыжечно-плечевой индекс.

Таблица 3

Оценка функционального состояния и ультразвуковых изменений печени в группах, М [95% ДИ]

Показатель	I группа	II группа	p
Общий билирубин, мкмоль/л	13,8 [12,6–15,1]	14,7 [13,5–16,0]	>0,05
АЛТ, Ед/л	48,2 [41,2–55,2]	31,2 [28,0–34,4]	<0,001
АСТ, Ед/л	31,4 [27,8–34,9]	25,5 [23,8–27,1]	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	97,1 [84,3–109,8]	83,2 [75,2–91,2]	=0,05
ГГТП, ммоль/л	70,8 [55,8–85,9]	70,6 [26,5–114,7]	>0,05
Эластография, кПа	6,4[12,6–15,1]	4,7[12,6–15,1]	=0,01

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза.

Таблица 4

Взаимосвязь между нарушением алиментарного статуса и рядом лабораторно-инструментальных признаков

Фактор	Абдоминальное ожирение	
	r	p
Предиабет	0,33	<0,001
Сочетанные нарушения липидно-углеводного обмена	0,3	<0,001
Гипертрофия левого желудочка	0,3	<0,001
Степень фиброза по шкале METAVIR	0,42	=0,05

Примечание: в таблице представлены результаты только по факторам, продемонстрировавшим устойчивую значимую связь средней силы.

виде гиперволемии, увеличения общего периферического сосудистого сопротивления способствуют возникновению и закреплению АГ. По мере накопления гипертрофированных адипоцитов на аутокринном уровне запускается реакция их запрограммированной гибели, конечным продуктом которой становится накопление телец апоптоза в межклеточном пространстве – мощных флогогенов [11]. Высокая плотность β1-, β2- и β3-адренорецепторов на мембранах адипоцитов обеспечивает их повышенную чувствительность к липолитическим эффектам катехоламинов, быструю мобилизацию свободных жирных кислот в портальную систему. Жирные кислоты в печени снижают скорость инактивации инсулина, способствуя развитию печеночной инсулинорезистентности, повышению продукции глюкозы печенью и системной гиперинсу-

линемии, что в дальнейшем ведет к периферической инсулинорезистентности. На этом фоне отмечается нарушение активности липопротеидлипазы и печеночной липазы; увеличивается синтез ТГЛ, ЛПОНП и апоВ в печени, что в целом складывается в картину атерогенной ДЛП [1]. Эти же метаболические изменения в виде дисгликемии, ДЛП и гиперинсулинемии и инсулинорезистентности были продемонстрированы и в нашем исследовании, несмотря на наличие у обследованных мужчин начальной степени АО.

Увеличение массы тела сопровождается компенсаторной гиперлептинемией, препятствующей избыточному запасанию ТГЛ в периферических тканях [1, 9]. При лептинорезистентности, наблюдаемой при АО и жировой дистрофии печени, в плазме крови растет концентрация свободных жирных кислот, ТГЛ,

ЛПНП; происходит депонирование ТГЛ в миокарде, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах; нарушается обмен глюкозы, активируется апоптоз измененных клеток. В этой связи диагностированную нами НАЖБП в сочетании с фиброзом печени можно рассматривать и как фактор риска, и как проявление МС и атеросклероза.

ФНО- α является одним из медиаторов инсулинорезистентности вследствие снижения тирозинкиназной активности инсулиновых рецепторов и экспрессии переносчиков глюкозы в мышечной и жировой тканях, блокирования синтеза адипонектина, а также стимуляции липолиза в адипоцитах [3, 7]. Контринсулярный эффект грелина [9] обусловлен воздействием на α -клетки поджелудочной железы и повышением выработки глюкагона. Таким образом, даже на начальных этапах ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, ведущий к каскаду метаболических нарушений, конечным итогом которых являются функциональные и морфологические изменения сосудистой стенки.

Заключение. Уже при первой степени алиментарного ожирения у мужчин молодого и среднего возраста определяется высокая частота негативных клинико-лабораторных изменений: АГ, атерогенная ДЛП, предиабет, МС. На фоне начального ожирения определяется адипокиновый дисбаланс, способствующий развитию инсулинорезистентности, хронического асептического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Морфологическим отражением этих процессов служит высокая (26%) распространенность атеросклероза общих сонных артерий у мужчин этой группы. В этой же категории пациентов выявлена аналогичная частота НАЖБП в сочетании с ее фиброзом, что позволяет определять это состояние как гастроэнтерологическое проявление, так и фактор риска атеросклероза.

Литература

1. Дедов, И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – 456 с.
2. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
3. Капустина, А.В. Изучение витального статуса и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на проспективном этапе когортного исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ)» / А.В. Капустина [и др.] // Проф. мед. – 2014. – Т. 17, № 6. – С. 26–31.
4. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2017. – № 10 (6). – Прилож. 2. – 64 с.
5. Муромцева, Г.А. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ / Г.А. Муромцева [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 6. – С. 4–11.
6. Рекомендации экспертов Российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома. 3-й пересмотр. – М., 2013. – 42 с.
7. Хромова, Н.В. Взаимосвязь rs9939609 полиморфизма гена FTO с метаболическим синдромом и его компонентами в российской популяции / Н.В. Хромова [и др.] // Артериал. гипертензия. – 2013. – Т. 19, № 4. – С. 311–319.
8. Huby, A-C. Adipocyte-derived hormone leptin is a direct regulator of aldosterone secretion, which promotes endothelial dysfunction and cardiac fibrosis / A-C Huby [et al.] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 2134–2145.
9. Mason, B.L. The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin / B.L. Mason, Q. Wang, J.M. Zigman // Annual Review of Physiology. – 2014. – Vol. 76. – P. 519–533.
10. Patil, R. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / R. Patil, G.K. Sood // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2017. – Vol. 8 (2). – P. 51–58.
11. Ray, I. Obesity: an immunometabolic perspective. / I. Ray, S.K. Mahat, R.K. De // Front. Endocrinol. – 2017. – Vol. 7. – P. 1–9.

D. Yu. Serdyukov, A. V. Gordienko, I. I. Zhirkov, A. S. Fedorova, D. A. Sokolov, V. T. Dyidyishko, S. V. Apalko, S. G. Scherbak

Metabolic status, ultrasound changes of liver and vascular artery wall in men with abdominal obesity

Abstract. The prevalence of metabolic, vascular and hepatic disorders in young and middle-aged men suffering from abdominal obesity was estimated. It was found that in men suffering from initial obesity, compared with patients with normal diet, a high frequency of arterial hypertension (67 and 37%, $\chi^2=41,5$; $p < 0,001$), atherogenic dyslipidemia (59 and 34%, $\chi^2=26$; $p < 0,001$), prediabetes (47 and 17%; $p < 0,001$), atherosclerosis of the common carotid arteries (26 and 15%, $\chi^2=8,2$; $p=0,004$) and non-alcoholic fatty liver disease (27 and 6%, $\chi^2=124$; $p < 0,001$). In obesity, a moderately elevated concentration of leptin ($p < 0,001$), tumor necrosis factor α ($p=0,005$) and ghrelin ($p=0,009$) were detected. Patients with a body mass index >30 kg/m² showed signs of remodeling of the left heart chambers in the form of an increase in the volume of the left atrium and left ventricular hypertrophy ($p < 0,001$). The arterial stiffness indices as a whole in the sample and in the groups were within normal values without intragroup differences ($p > 0,05$). A significant correlation between obesity and prediabetes, dyslipidemia and dysglycemia, hypertrophy of the left heart chambers, and stage of hepatic fibrosis was revealed. Against the background of initial obesity, an adipokine and carbohydrate-lipid imbalance is determined, which contributes to the development of insulin resistance, chronic aseptic inflammation and endothelial dysfunction. The presence of non-alcoholic fatty liver disease in combination with its fibrosis in this category of patients should be considered an early marker of metabolic syndrome and atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome; subclinical atherosclerosis; dyslipidemia; arterial hypertension, endothelial dysfunction, prediabetes; nonalcoholic fatty liver disease; young and middle-aged men.

Контактный телефон: 8-921-363-86-36; e-mail: vmeda-nio@mil.ru