

Лабораторные предикторы метаболических нарушений функции печени при ожирении

© Л.А. КОРНОУХОВА^{1,2}, В.Л. ЭМАНУЭЛЬ², Н.Л. ДЕНИСОВ³

¹АО «Северо-Западный центр доказательной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия;

³Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — сформировать комплекс лабораторных предикторов стеатоза печени при абдоминальном ожирении (АО).

Материал и методы. По результатам лабораторно-инструментальных методов 108 клинически здоровых пациентов от 18 до 68 лет были распределены в две группы: в 1-ю вошли 23 человека с метаболически «здоровым» ожирением, во 2-ю — 85 пациентов с метаболически нездоровым фенотипом АО. В исследование не включали пациентов с клиническими признаками патологии печени, осложнений атеросклероза, с гипертонической болезнью.

Результаты. При анализе взаимосвязей метаболических параметров выявлен предиктор стеатоза печени с поражением более 32% гепатоцитов (СП32) с пороговым значением 0,69 (чувствительность 81%, специфичность 88%; $p < 0,001$). Площадь под кривой ROC составила 0,910 (95% ДИ 0,837—0,958).

Выводы. Результаты исследования демонстрируют прогностичность лабораторных параметров даже среди пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом АО.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), превентивная медицина, метаболически «здоровое» ожирение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Корноухова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>; e-mail: kornouchova@mail.ru;

Эмануэль В.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>; e-mail: vladimirem1@gmail.com;

Денисов Н.Л. — e-mail: denisov_nikolay@list.ru

Автор, ответственный за переписку: Корноухова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>; e-mail: kornouchova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Лабораторные предикторы метаболических нарушений функции печени при ожирении. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):16-22. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019801116>

Laboratory predictors of metabolic liver dysfunction in obesity

© L.A. KORNOUKHOVA^{1,2}, V.L. EMANUEL², N.L. DENISOV³

¹North-Western Center for Evidence-based Medicine, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russia; St. Petersburg, Russia;

³Pirogov Clinic for Advanced Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Aim — to create a set of laboratory predictors of liver steatosis in abdominal obesity (AO).

Material and methods. There were 108 clinically healthy patients aged 18—68 years who were divided into two groups: group 1 included 23 people with metabolically «healthy» obesity, group 2 — 85 patients with metabolically unhealthy phenotype of AO. Patients with clinical signs of liver disease, complications of atherosclerosis and hypertension were excluded.

Results. It was revealed the predictor of liver steatosis with a lesion of more than 32% of hepatocytes (LS32) with a threshold value of 0.69 (sensitivity 81%, specificity 88%; $p < 0.001$). Area under ROC-curve was 0.910 (95% CI 0.837—0.958).

Conclusion. The results of the study confirm the predictability of laboratory parameters even among patients with metabolically «healthy» phenotype of AO.

Keywords: abdominal obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), preventive medicine, metabolically healthy obesity.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kornoukhova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>; e-mail: kornouchova@mail.ru;

Emanuel V.L. — <https://orcid.org/0000-0002-2079-0439>; e-mail: vladimirem1@gmail.com;

Denisov N.L. — e-mail: denisov_nikolay@list.ru

Corresponding author: Kornoukhova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3840-1032>; e-mail: kornouchova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kornoukhova LA, Emanuel VL, Denisov NL. Laboratory predictors of metabolic liver dysfunction in obesity. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(1):16-22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro201980116>

Введение

Ожирение — актуальное социально значимое явление, фактор риска (ФР) развития «болезней цивилизации»: за период 2010—2016 гг. заболеваемость первичным ожирением (класс МКБ-10: E66—E67) в России выросла на 53%: с 813,2 до 1244,5 на 100 тыс. населения, а с диагнозом, установленным впервые в жизни, — на 98% [1, 2]. Однако в ходе метаанализа, проведенного группой ученых из Канады и США в 2018 г., с обработкой информации о 54 000 участниках выявлено 6% пациентов с ожирением, но без нарушений обмена веществ [3]. Этот феномен назвали «метаболически здоровое ожирение» (в оригинальном тексте «metabolically healthy obese»): согласно физиологическим исследованиям показано, что у части пациентов с ожирением сохраняется относительная чувствительность к инсулину, а эпидемиологические данные указывают на низкий риск развития метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Эти наблюдения отражают иной плацдарм метаболической адаптации, в частности структурно-функциональные изменения печени в генезе «здорового» и патологического ожирения. Актуальность проблемы подчеркивают, в частности, авторы руководства по ожирению Американской ассоциации эндокринологов (AACE/ACE, 2016), а также разработчики клинических рекомендаций по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), опубликованных в 2016 г. Согласно мнению специалистов европейских ассоциаций по изучению болезней печени (EASL), СД (EASD) и ожирения (EASO), у пациентов с инсулинорезистентностью (ИР) и/или наличием метаболических ФР необходимо провести диагностику НАЖБП (степень А1) и определить стадию жировой дегенерации печени, также как у всех лиц со стеатозом необходимо исключить компоненты МС (степень А1) [4, 5]. Известно о широкой распространенности в нашей популяции людей как с патологией печени, так и с избытком массы тела. По данным эпидемиологического проекта DIREG 2 [6], избыточное питание диагностируют у 67% амбулаторных пациентов из 50 000 обследованных, а распространенность жировой дегенерации печени в виде неалкогольного стеатоза печени составляет 28%.

Разработка и использование критериев клинической лабораторной диагностики как для профилактики, так и диагностики поражения отдельных органов

представляется крайне актуальной и корреспондирует с программой профилактики неинфекционных заболеваний — стратегическим направлением развития российского здравоохранения на ближайшие годы. На ранних этапах развития ожирения и повышенной функциональной нагрузке на печень изменение образа жизни, контроль над ФР и терапевтические методы позволяют воздействовать на метаболические нарушения, устраняя их.

Цель исследования — определить информативность лабораторных показателей в качестве предикторов для диагностики метаболических нарушений функции печени при ранних функциональных отклонениях в состоянии здоровья пациентов с абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации с данными обследований, полученными в ходе обращений для проведения предварительных при поступлении на работу и периодических профилактических медицинских осмотров в условиях Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета, АО «Северо-Западный центр доказательной медицины». Контингент представлен работниками морской отрасли (плавсостав — моряки, водолазы, работники круизных лайнеров), медицинскими работниками и сотрудниками лечебных учреждений. Проанализированы данные пациентов, соответствующих первичным критериям отбора: наличию сведений об индексе массы тела Кетле (ИМТ, пороговое значение 25,0 кг/м²), уровень артериального давления (пороговые значения 130/85 мм рт.ст.), отсутствие злоупотребления алкоголем, результатов дополнительных исследований (тест на наркотики и алкоголь) [7]. Пациенты, которым рекомендована биопсия печени, исключены из исследования [8].

Таким образом, проанализированы данные 262 пациентов с АО и 100 человек без АО в возрасте от 18 до 68 лет, из которых для участия в научном исследовании были допущены 162 человека. Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. При повторном визите пациенты подписали письменное согласие для участия в исследовании, были проведены оценка жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров, таких как измерение окружности

талии (ОТ), массы тела, роста, ИМТ; анкетирование для исключения алкогольного и лекарственного поражения печени.

Все лабораторные исследования проведены на базе лаборатории АО «Северо-Западный центр доказательной медицины». Взятие крови проводили из локтевой вены утром натощак через 12 ч голодания и более. Все анализы определены в сыворотке или плазме при помощи стандартизированных методов на автоматических анализаторах Olympus AU-5800 фирмы «Beckman Coulter» (Германия), Liaison фирмы «DiaSorin» (Италия), Architect i2000 «Abbott» (США). Реактивы поставлены компанией-производителем анализаторов, если не указано иное. В обязательном порядке проведен внутренний и внешний контроль качества. На этом этапе определены следующие показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, общий билирубин, глюкоза крови натощак (ГЛ), триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), клинический анализ крови.

Использованы следующие критерии отбора пациентов: АО (определено путем измерения ОТ — у женщин 80 см и более, у мужчин 94 см и более), наличие информированного согласия на участие в исследовании и отсутствие критериев исключения [4]. У всех включенных в исследование подтверждено отсутствие злоупотребления алкоголем (анкетирование с учетом рекомендованных норм ВОЗ: менее 40 г этанола в день для мужчин и 20 г для женщин). В группу здоровых лиц не включались пациенты с клиническими признаками патологии печени, проявлениями гипертонической болезни, клинически верифицированным атеросклерозом, заболеваниями и состояниями, которые потенциально могли бы отразиться на уровне исследуемых лабораторных показателей.

При выборе точек отсечения компонентов МС учтены требования нескольких документов [5, 7, 9]. Дополнительные факторы метаболического риска (МФР_{доп}) определены согласно критериям национальных клинических рекомендаций (2013) следующим образом: ТГ не менее 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП_{муж.} менее 1 ммоль/л и ХС ЛПВП_{жен.} менее 1,2 ммоль/л, ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л, уровень ГЛ не менее 6,1 ммоль/л. Уровень артериального давления не менее 140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных средств — критерий исключения пациентов из исследования. Пациенты, имеющие менее двух МФР_{доп}, считались метаболически «здоровыми», с двумя МФР_{доп} или более — как метаболически нездоровые.

На основании полученных результатов для анализа клинического материала из 162 пациентов сформированы группы исследования и сравнения. В группу исследования вошли 108 здоровых пациентов с АО

при отсутствии клинических признаков патологии печени, сердечно-сосудистой системы и очаговой неврологической симптоматики. Группа сравнения представлена патологией (31 больной с АО с сочетанием жировой дегенерации печени и МС) и нормой (23 здоровых человека без АО).

После этого для углубленной оценки стадии поражения печени, степени жировой дегенерации печени, а также для исключения фиброза всем больным выполнены расчеты по алгоритму FibroMax и/или SteatoScreen (в соответствии с патентом RU 2 403 576 С2 компании «BioPredictive», Франция). Оценка этих результатов проведена в совокупности с данными ультразвукового исследования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек. Исследован аполипопротеин А1 (апо А1), аполипопротеин В (апо В), высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP), гомотеин, инсулин натощак, α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, кишечная микробиота. Дуплексное сканирование каротидных артерий проведено с целью оценки изменений в сосудистой стенке.

В итоге здоровые пациенты с АО были разделены по количеству метаболических ФР. Для работы выбраны рекомендации, позволившие включить наименьшее количество пациентов с АО в группу метаболически «здоровых» (23 человека вместо 31) [7, 10]. Это позволило сформировать две группы исследования с учетом классификации функциональных состояний:

1-я группа — 23 человека группы метаболически «здорового» фенотипа АО (МЗФАО);

2-я группа — 85 пациентов группы метаболически нездорового фенотипа АО (МНЗФАО), имеющие отклонения, диагностированные лабораторно-инструментальными методами и соответствующие доклинической стадии развития ассоциированной с АО патологии.

Оценка распределения пациентов указывает на однородность групп исследования по возрасту и степени ожирения (по массе тела, ИМТ и ОТ) (табл. 1).

В ходе исследований получены следующие индексы: индекс ИР НОМА-IR по формуле D. Matthews (1985); индекс VAI получен по формуле M. Amato и соавт. (2010).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием статистического пакета Portable Statistica 8 («StatSoft», США), MedCalc («MedCalc Software», Бельгия) и программы Microsoft Excel («Microsoft», США). Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Используются параметрические методы для нормального распределения (дисперсионный анализ, *t*-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна—Уитни). Для описания представлены абсолютные числа

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту, ожирению и жировой дегенерации печени
Table 1. Distribution of patients by the age, obesity and fatty liver degeneration

Параметр	МЗФАО (n=23)		МНЗФАО (n=85)		Патология (n=31)		Здоровые без АО (n=23)	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Возраст, годы	49	39–53	48	43–50	49	43–56	42	35–48
Масса тела, кг	80,0	70,1–91,0	89,0	86,0–92,0	95,2	86,6–103,3	65,0*	56,0–70,0
ИМТ, кг/м ²	28,4	26,5–33,1	31,2	30,1–32,6	32,8	31,3–34,5	22,7*	20,9–23,7
ОТ, см	97,0	93,4–98,4	100,0	96,0–103,0	101,3	98,5–105,9	84*	82,0–85,0
Результат SteatoTest, ед.	0,58	0,43–0,60	0,79	0,74–0,82	0,83	0,70–0,88	0,23*	0,18–0,29
Стадия стеатоза по SteatoTest	S 2	S 1–S 2	S 3	S 3–S 3	S 3	S 2–S 3	S 0*	S 0–S 0
Мужчины/женщины, абс.	9/14		22/63		10/21		3/14	

Примечание. Me — медиана; стадия стеатоза по SteatoTest: S0/S0–S1 — нет стеатоза (<1%), S1/S1–S2 — минимальный стеатоз (1–5%), S2/S2–S3 — умеренный стеатоз (6–32%), S3 — выраженный стеатоз (>32%). * — p<0,05.

и доли (в %), значения медианы (Me) и 95% доверительного интервала (95% ДИ), значения p. Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена; операционные параметры тестов, такие как диагностическая чувствительность (Se), диагностическая специфичность (Sp), — по четырехпольным таблицам сопряженности; диагностическую точность — по характеристическим кривым (ROC) с использованием метода ДеЛонга (DeLong’s method, 1988, для вычисления среднеквадратичного отклонения ROC-кривой (Area Under the Curve, AUC) и индекса Юдена (Youden index J).

Результаты и обсуждение

Наше исследование для определения эффективных предикторов и биомаркеров жировой дегенерации печени и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы основано на оценке клинически здоровых пациентов с АО.

Доля пациентов со здоровым ожирением, т.е. имеющих АО при отсутствии дополнительных метаболических ФР, составила 6,5% от общего количества пациентов с АО, что сопоставимо с результатами других исследователей, указывающими на 6–10% пациентов с ожирением без нарушения обмена веществ [3, 11]. Мы выявили, что даже для этих пациентов характерен умеренный стеатоз (6–32%) печени (см. табл. 1), что указывает на наличие метаболических нарушений функции органа. По мнению авторов, в связи с этим для пациентов с неполным набором критериев МС более корректно вместо метаболически «здорового» ожирения («metabolically healthy obese», «metabolically healthy» obese [4, 5]) применять термин «ожирение без МС» или «ожирение с сопутствующими метаболическими нарушениями (одним или несколькими)».

Оценка основных лабораторных параметров указывает на достоверные отличия между изучаемыми группами (табл. 2). Гендерные статистически значи-

мые различия между лицами с разными метаболическими фенотипами выявлены для мужчин и женщин по показателям липидного обмена, индексу VAI (p<0,001), уровню гомоцистеина (p<0,01), а также показателями hsCRP у мужчин (p<0,01).

На доклиническом этапе развития ассоциированной с АО патологии для пациентов не характерна толерантность к глюкозе. Только индекс НОМА-IR подтверждает измененную чувствительность к инсулину, что находит отражение в усилении формирования в гепатоцитах эндогенных ТГ [12].

Изученные лабораторные биомаркеры имеют достоверные различия между сравниваемыми группами, при метаболически нездоровом фенотипе на 20–30% отличаются от пограничного порога (предел клинического решения, референсного интервала) и могут использоваться в доклинической диагностике с разной точностью, зависящей от выбора точек отсечения. Вместе с тем ни один лабораторный маркер не может быть предложен в качестве лабораторного предиктора при оценке ранних функциональных отклонений в состоянии здоровья пациентов. Авторы предположили, что таким предиктором может стать интегральный параметр, представляющий совокупность нескольких показателей (лабораторные и антропометрические).

Результаты исследования логистической модели метаболически нездорового ожирения подтвердили правильность этой гипотезы и продемонстрировали, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют МС (p<0,0001, AUC=0,965). Статистическую значимость имеют изменения показателей дисфункции висцеральной жировой ткани: индекс VAI (p=0,009) и показатель жировой дегенерации печени — результат SteatoTest (p=0,002). На этом этапе оценка ИР не достоверна (p_{НОМА-IR}=0,25; OR=0,79, 95% ДИ 0,53–1,18). Необходимо обратить внимание, что у метаболически здоровых пациентов с АО поражение печени характеризуется умеренным неалкогольным жировым гепатозом с поражением менее 32% гепатоцитов.

Таблица 2. Лабораторная характеристика пациентов
Table 2. Laboratory characteristics of patients

Базовые характеристики	Критерии интерпретации		МЗФАО		МНЗФАО	
	источник	значения	мужчины	женщины	мужчины	женщины
ОХс, ммоль/л	13	Менее 5,2 ммоль/л — N; 5,2—6,2 ммоль/л — ПЗ; не менее 6,2 ммоль/л — ВЗ	4,6±1,2	5,5±0,7	7,1±0,7 $p_{1-2м} < 0,001$	6,6±0,5 $p_{1-2ж} < 0,005$
ТГ, ммоль/л	13	Менее 1,7 — N; 1,7—2,2 — ПЗ; 2,3—5,6 — ВЗ; более 5,6 — ОВЗ	1,5±0,8	1,4±0,6	3,4±1,6 $p_{1-2м} < 0,005$	2,7±0,3 $p_{1-2ж} < 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	14	Для мужчин — более 1,0; для женщин более 1,2	1,4±0,3	1,4±0,3	0,6±0,2 $p_{1-2м} < 0,001$	0,9±0,1 $p_{1-2ж} < 0,005$
	13	Менее 1 — НЗ; 1—1,5 — ПЗ; более 1,5 — N				
ХС ЛПНП, ммоль/л	14	Менее 2,6 — N при риске ССЗ; 2,6—3,3 — N, если нет ССЗ; 3,4—4,1 — ПЗ, если нет ССЗ; 4,1—4,9 — ВЗ, если нет ССЗ; более 4,9 — ОВЗ	2,3±0,7	2,2±0,6	4,0±0,6 $p_{1-2м} < 0,001$	4,0±0,4 $p_{1-2ж} < 0,001$
Аполипопротеин А1, г/л	РИ	Более 1,20 для мужчин, более 1,40 для женщин	1,1±0,3	1,2±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1
Аполипопротеин В, г/л	РИ	Менее 0,99 — N; 1,00—1,19 — ПЗ; 1,20—1,39 — ВЗ; не менее 1,40 ОВЗ	1,0±0,3	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0±0,1
ГЛ, ммоль/л	РИ	4,1—5,9	5,3±0,5	5,1±0,5	6,2±0,6	5,7±0,7
Инсулин, мкМЕ/мл	РИ	3,21—16,32	6,5±2,1	8,6±3,7	19,1±11,8 $p_{1-2м} < 0,001$	10,8±2,8
Гомоцистеин, мкмоль/л	РИ	5,46—16,2 для мужчин, 5,46—13,56 для женщин	9,4±4	7,8±3,1	16,9±2,7 $p_{1-2м} < 0,01$	14,1±3,0 $p_{1-2ж} < 0,01$
hs СРБ, мг/л	РИ	До 3,0	2,7±1,4	1,9±1,2	3,8±1,4 $p_{1-2м} < 0,01$	3,0±0,9
НОМА-IR, ед.	РИ	До 2,52	1,6±0,6	2,3±7,4	4,8±3,2 $p_{1-2м} < 0,001$	2,6±1,0
VAI, ед.		До 1	2,4±1,4	1,5±0,8	12,3±6,3 $p_{1-2м} < 0,001$	3,6±0,8 $p_{1-2ж} < 0,001$
Количество МФР _{доп}	7	До 2	0,5±0,6	1,0±0,5	3,0±0,5 $p_{1-2м} < 0,00001$	3,0±0,3 $p_{1-2ж} < 0,001$

Примечание. Данные представлены как медиана и 99% ДИ. РИ — референсный интервал, N — норма, ПЗ — пограничные значения, ВЗ — высокие значения, ОВЗ — очень высокие значения, НЗ — низкие значения.

Лучшей моделью линейной регрессии для оценки стеатоза печени с поражением более 32% гепатоцитов (СП>32), изученной авторами, стало использование 4 независимых переменных: коэффициента LAP ($p=0,0096$), уровня АЛТ ($p=0,0024$), ГЛ ($p=0,0104$), ХС ЛПВП ($p=0,0463$), совокупный вклад которых в оценку жировой дегенерации печени составляет 40% ($p<0,0001$).

Предиктор стеатоза печени СП>32, полученный по формуле с помощью функции регрессии, демонстрирует достоверные различия значений медиан между контрольной и исследуемой группой: 0,65 (95% ДИ 0,61—0,69) ед. против 0,75 (95% ДИ 0,72—0,79) ед. ($p<0,0001$). Достоверных различий по полу не выявлено ($p=0,12$). Предложенный предиктор СП32

проявляет статистически достоверную корреляционную связь разной степени выраженности с маркерами липидного обмена, ИР.

Достоверность выбранного маркера подтверждена на группе проверки диагностической работоспособности тестов ($n=135$), в соотношении 17% здоровых лиц без ожирения и 83% клинически манифестированных больных с АО: $AUC_{\text{Предиктор СП32}}=0,910$. Оптимальная точка отсечения не имеет гендерных различий, при значениях более 0,69 ед. обладает высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (81 и 88% соответственно), сравнимой с результатами инструментально-диагностических методов первой линии диагностики (для УЗИ печени чувствительность и специфичность при дифферен-

цировке умеренного/выраженного стеатоза составляет 85,7 и 85,2%) [15].

Сравнение двух логистических моделей оценки метаболических нарушений при АО, одна из которых базируется на критериях национальных клинических рекомендаций (2013), а вторая использует только предиктор СП32, продемонстрировало следующие характеристики [7]:

— сочетание традиционно учитываемых факторов, состоящих из оценки ОТ, уровня ТГ, ГЛ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП (уровень артериального давления не менее 140/90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных средств — критерий исключения из научного исследования) корректно классифицирует 89% пациентов, оценка площади под ROC-кривой свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ($p < 0,0001$, $AUC = 0,957$, 95% ДИ 0,898—0,987). Только уровень ТГ ($p < 0,001$, $OR = 9,9$, 95% ДИ 2,5 и 39,6) и ГЛ ($p < 0,02$, $OR = 6,3$, 95% ДИ 1,4—29,7) статистически значимо влияют на оценку метаболических нарушений;

— предиктор СП32 достоверно выявляет метаболические нарушения ($p < 0,0001$), корректно классифицирует 88% пациентов; оценка площади под ROC-кривой также свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ($p < 0,0001$, $AUC = 0,922$, 95% ДИ 0,852—0,966).

Сильная корреляционная связь выявлена между индикатором раннего атеросклероза — увеличением толщины комплекса интима—медия общей сонной артерии (ТКИМОСА) и предиктором жировой дегенерации печени СП32 ($r = 0,48$; $p < 0,0001$).

Использование предиктора СП32 ($p = 0,0011$) и концентрации гомоцистеина ($p = 0,012$) является подходящей моделью для выявления признаков раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов (ТКИМОСА ≥ 1 мм).

Это показывает дополнительные возможности разработанного показателя предиктор СП32 при оценке метаболически нездорового ожирения.

Таким образом, предиктор СП32 следует считать оптимальным с диагностической точки зрения для

выявления метаболических нарушений при ожирении и поражении печени.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют метаболически нездоровый фенотип АО.

По мнению авторов, результаты подтверждают данные литературы о нескольких патогенетических путях развития МС (через висцеральную дисфункцию жировой ткани и ИР), а также отражают, что на доклиническом этапе формирование МС менее точно диагностируется с помощью измерений ОТ, уровня ГЛ и оценкой ИР [16].

Полученные результаты, характеризующие АО без метаболических нарушений, подтверждают диагностическую недостаточность оценки только антропометрических показателей ожирения и свидетельствуют о необходимости стандартизации критериев для определения метаболически «здорового» ожирения [17, 18].

Для пациентов с метаболически нездоровым фенотипом ожирения существует ограничение возможностей терапии статинами, связанных с повышением уровня трансаминаз печени, атерогенной дислипидемией и соответствующим прогрессированием НАЖБП [19]. Это диктует необходимость раннего выявления данных пациентов. Поэтому оценка метаболического профиля ожирения необходима и может помочь при определении стратегий превентивного вмешательства.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Л.К., В.Э., Н.Д.

Сбор и обработка материала — Н.Д., Л.К.

Статистическая обработка данных — Л.К.

Написание текста — Л.К.

Редактирование — В.Э., Н.Д.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. URL: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(18\)30154-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(18)30154-2.pdf) [In Internet] 30.08.18
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). *Здравоохранение в России.* 2017. М. 2017;170. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki (Rosstat). *Zdravooxranenie v Rossii.* 2017. М. 2017;170. (In Russ.).
3. Kuk JL, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardem CI. Metabolic healthy obesity and mortality risk. *Clinical Obesity.* 2018. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cob.12263> [In Internet] 15.08.18
4. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *Endocr Pract.* 2016;22:3:1-203.
5. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 2016;64(6):1388-1402.

6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Гепатология*. 2015;6: 31-41.
Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Pal'gova LK, et al. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty' issledovaniya DIREG 2. *Gepatologiya*. 2015;6:31-41. (In Russ.).
7. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (Национальные клинические рекомендации). М. 2013;43. Ссылка активна на 28.02.18. Доступно по: [http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/Rekomendatsii_po_vedeniyu_bol'nykh_s_metabolicheskim_sindromom_\(Natsional'nye_klinicheskie_rekomendatsii\)](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/Rekomendatsii_po_vedeniyu_bol'nykh_s_metabolicheskim_sindromom_(Natsional'nye_klinicheskie_rekomendatsii).). М. 2013;43. (In Russ.). Accessed 28.02.18.
http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69:182-236.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
10. Корноухова Л.А., Эмануэль В.Л., Денисов Н.Л. Значение лабораторной оценки печени при определении абдоминального ожирения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2): 10-16.
Kornoukhova LA, E'manue'l' VL, Denisov NL. Znachenie laboratornoj ocenki pecheni pri opredelenii abdominal'nogo ozhireniya. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018;7(2):10-16. (In Russ.).
11. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714-724.
12. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Иной взгляд на диагностику гиперлиппротеинемии, холестерина липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015;1:27-38.
Titov VN, Amelyushkina VA, Rozhkova TA. Inoj vzglyad na diagnostiku giperlipoproteinemii, xolesterin lipoproteinov nizkoj plotnosti i dejstvie statinov (lekciya). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015;1:27-38. (In Russ.).
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the NCEP (National Cholesterol Education Program), Adult Treatment Panel III (Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults). *JAMA*. 2001;285:2486-2583.
14. ESC/EAS Guidelines for the Management. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058.
15. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a metaanalysis. *Eur Radiol*. 2011;21:87-97.
16. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2014;107:3:63-71.
Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Ott AV. Metabolic syndrome: challenging and unresolved issues. *Russ J Cardiol*. 2014;3(107):63-71. (In Russ.).
17. Stefan N, Häring HU, Hu FB, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:2:152-162.
18. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol*. 2014;171:6:209-219.
19. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., Юркина А.С., Блинов Д.В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник СПбГУ: Медицина*. 2017;12(2):118-135.
Palgova LK, Baranovsky AYU, Ushakova TI, Yurkina AS, Blinov DV. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2). *Vestnik SPbSU: Medicine*. 2017;12(2):118-135. (In Russ.).

Поступила 26.12.18

Received 26.12.18

Принята к печати 20.01.19

Accepted 20.01.19