

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.28

УДК 616.127-053-84

С.И. Софронова, А.Н. Романова

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НЕКОТОРЫМИ КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ РИСКА

Проведено исследование по типу «случай» и «контроль» среди лиц некоренного населения в Южной Якутии, страдающих артериальной гипертензией (АГ), при наличии и отсутствии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Группы сравнения были сопоставимы по возрасту. У пациентов основной группы имелись статистически значимо высокие показатели систолического АД, средних значений ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами без НАЖБП. У гипертоников в сочетании с НАЖБП шанс развития ожирения более чем в 4 раза больше по сравнению с контролем. У гипертоников с НАЖБП имела значимо высокая частота атерогенной дислипидемии. Проведенный ROC-анализ показал прогностическую значимость факторов риска, таких, как ИМТ, ОТ, ТГ и уровня АД с риском развития НАЖБП у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, дислипидемия, прогностическая значимость.

A study was conducted by type "case" and "control" among the non-indigenous population in south Yakutia with arterial hypertension (AH) in the presence and absence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The groups were comparable in age. Patients in the main group had statistically significantly high systolic blood pressure, average BMI and WC values compared with patients without NAFLD. In hypertensive patients in combination with NAFLD, the chance of developing obesity is more than 4 times higher compared to the control. Hypertensive patients with NAFLD had a significantly high incidence of atherogenic dyslipidemia. The conducted ROC analysis showed the prognostic significance of risk factors such as BMI, OT, TG and blood pressure levels with the risk of developing NAFLD in patients with hypertension.

Keywords: arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, dyslipidemia, prognostic significance.

Артериальная гипертензия (АГ) по настоящее время является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой патологии, и с каждым годом распространенность ее увеличивается [1, 14]. Также во всем мире отмечается неуклонный рост частоты распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), по предварительным данным, поражая более четверти взрослого населения [3, 15]. Как и АГ, НАЖБП является предиктором метаболического синдрома, имея зачастую общие патофизиологические механизмы развития. Влияние НАЖБП на риск развития АГ остается неясным и широко обсуждаемым в научном сообществе [8, 16]. Кросс-секционное многоцентровое исследование NHANES [16] и метаанализ крупномасштабного 11-когортного исследования в препандемический период выявили сопряженность между развитием артериальной гипертензии

и риском развития НАЖБП [6, 9, 11, 12]. Однако причинно-следственная связь между ними остается неясной.

Цель исследования: выявить взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени у больных с артериальной гипертензией с некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на территории южной Якутии.

Материалы и методы исследования. Проведено экспедиционное обследование лиц трудоспособного возраста некоренной национальности в Южной Якутии с участием врачей - терапевта и узких специальностей, а также специалистов вспомогательной службы. Всего на исследование приглашено 200 чел. из списка работников предприятия, из них подошли 174 чел., отклик составил 87%.

Для дальнейшего исследования отобрано 98 чел. с установленной эссенциальной гипертензией. За АГ принимали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. или постоянный прием гипотензивных препаратов согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ [1, 14].

Для дальнейшего исследования были сформированы две группы из лиц с повышенным АД: основная группа (случай), состоящая из лиц с уста-

новленной АГ в сочетании с НАЖБП (29 чел.), и контрольная (контроль) - АГ без НАЖБП (n=69).

Критерии исключения: АГ 3 стадии, 3 степени, вторичная артериальная гипертензия, другие заболевания печени, (вирусные гепатиты, цирроз печени, рак печени, алкогольный гепатит), сахарный диабет, онкологические заболевания.

При проведении исследования руководствовались этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2008), а также протоколом Комитета по биоэтике при Якутском научном центре комплексных медицинских проблем.

Диагноз «Неалкогольная жировая болезнь печени» выставлялся на основании проведенного ультразвукового исследования печени натощак и заключения врача терапевта. Эхопризнаками являлись дистальное затухание эхосигнала, диффузная повышенная эхогенность печени по сравнению с почками, нечеткость или обеднение сосудистого рисунка. Исключением явились алкогольное поражение печени, хронические вирусные гепатиты и циррозы. Руководствовались клиническими рекомендациями по диагностике и лечению НАЖБП 2022 г. [3].

СОФРОНОВА Саргылана Ивановна – к.м.н., гл.н.с.-руководитель отдела ЯНЦ КМП, Якутск, ORCID: 0000-0003-0010-9850, sara2208@mail.ru; **РОМАНОВА Анна Николаевна** – д.м.н., директор ЯНЦ КМП, ORCID: 0000-0002-4817-5315, ranik@mail.ru.

Индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле II, рассчитывали по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}$. Избыточная масса тела выставилась при значении $\text{ИМТ} \geq 25$ и < 30 кг/м², ожирение регистрировали при $\text{ИМТ} \geq 30$ кг/м² [4].

Для выявления типа ожирения и его выраженности производится измерение окружности талии (ОТ). ОТ измеряют в положении стоя, на пациентах должно быть только нижнее белье. Точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Она необязательно должна находиться на уровне пупка. При ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин можно предположить наличие у пациента абдоминального типа ожирения [2].

Лабораторные методы исследования включали: определение липидного обмена (общего холестерина (ОХС), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)), и глюкозы крови.

Для определения частоты нарушений липидного обмена использованы российские клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена 2023 г. [5]. Гипергликемию (ГГ) натошак устанавливали при уровне глюкозы $\geq 6,0$ ммоль/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы IBM SPSS Statistics (26.0). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (%), количественные - с помощью среднего значения и стандартной ошибки среднего значения, а также медианы (Ме), и межквартильным размахом (Q25-Q75). Сравнение частот проводили при помощи критерия Спирмена χ^2 с поправкой Йейтса, отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Для анализа корреляции применен коэффициент Спирмена. Статистическая значимость различий (p) принималась менее 0,05. Прогностическая значимость между количественными показателями также проводили с помощью логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. Проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов с АГ с НАЖБП (основная группа) и без НАЖБП (контроль). Результаты анализа приведены в табл. 1. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту. Но при этом у пациентов

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов с АГ

Показатель	Основная группа (АГ+НАЖБП)	Контрольная группа (АГ)	P
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75)	49 (42,5; 54)	49 (40,5; 57)	0,792
Пол м/ж, n (%)	11/18 (37,9/62,1)	30/39 (43,5/56,5)	0,611
АГ 1 стадии, n (%)	5 (17,2)	21 (30,4)	0,177
АГ 2 стадии, n (%)	24 (82,8)	48 (69,6)	
АГ 1 степени, n (%)	7 (24,1)	26 (37,7)	0,195
АГ 2 степени, n (%)	22 (75,9)	43 (62,3)	
САД, мм рт. ст. (M $\pm$ m)	152,07 $\pm$ 2,45	143,33 $\pm$ 2,63	0,048
ДАД, мм рт. ст. (M $\pm$ m)	91,21 $\pm$ 1,52	88,48 $\pm$ 1,27	0,217
ИМТ, кг/м ² (M $\pm$ m)	34,07 $\pm$ 0,82	29,51 $\pm$ 0,56	<0,001
ОТ, см (M $\pm$ m)	106,45 $\pm$ 1,91	94,90 $\pm$ 1,47	<0,001

Примечание. САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

основной группы имелись статистически значимо высокие показатели систолического АД, средних значений ИМТ и ОТ по сравнению с пациентами без НАЖБП, показывая значимость сочетания с коморбидной патологией. Наши данные согласуются с литературными данными, где риск развития НАЖБП увеличивается с ИМТ и ОТ [15, 16].

Для корреляционного анализа нами проведена параллель силы и направления связи систолического АД (САД) с антропометрическими данными у гипертоников в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. В обеих группах сравнения определена сопереженность с антропометрическими показателями. Как в основной группе, так и в контрольной САД и диастолическое АД (ДАД) статистически значимо коррелировали с ИМТ: у пациентов АГ с НАЖБП ($r=0,425$, $p=0,022$; $r=0,418$, $p=0,024$; соответственно); в контрольной группе ($r=0,264$, $p=0,028$; $r=0,263$, $p=0,029$; соответственно).

В группе АГ+НАЖБП у подавляю-

щего числа пациентов ИМТ превышал 30 кг/м², что составило 82,8% ($n=24$), у 5 чел., или 17,2%, имелась избыточная масса тела. Что касается лиц с изолированной АГ, то 52,2% из них имели ожирение по ИМТ ($n=36$), избыточную массу тела 20 чел., или 29%, остальные 13 чел., или 18,8%, имели нормальный ИМТ. Риск развития ожирения в основной группе превышал более чем в 4 раза (ОШ 4,400 [95% ДИ 1,505-12,867] ($p=0,018$)).

С окружностью талии получена положительная корреляция в обеих группах: наиболее сильная в группе гипертоников с наличием НАЖБП ($r=0,436$, $p<0,001$), средней силы в группе гипертоников без НАЖБП ($r=0,241$, $p=0,036$). АО отмечалось у всех лиц основной группы (100%), в контрольной - у большинства (82,6%), различия между ними статистически значимые ($\chi^2=5,747$, $p=0,017$).

Таким образом, ключевым связующим звеном, влияющим на ассоциацию АГ с НАЖБП, явилось ожирение как по ИМТ, так и абдоминальный тип

Таблица 2

Средние медианные значения метаболических показателей крови у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП

Показатели	Основная группа (n=29)		Контроль (n=69)		P
	Ме	Q25; Q75	Ме	Q25; Q75	
ОХС	5,01	4,85; 5,61	5,01	4,84; 6,04	0,205
ЛПНП	2,61	1,81; 3,11	2,37	1,45; 2,35	0,833
ЛПВП	1,62	1,36; 1,87	2,01	1,51; 2,47	0,003
ТГ	2,18	1,56; 2,88	1,58	1,15; 2,80	0,539
Глюкоза	5,3	4,8; 6,0	5,2	4,9; 5,7	0,818

Таблица 3

Сравнительный анализ липидно-метаболических нарушений у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП

Показатели	Основная группа, n (%)	Контроль, n (%)	χ^2	ОШ [95%ДИ]	P
ГХС	15 (51,7)	35 (50,7)	0,008	1,041 [0,437-2,479]	0,928
ГХС ЛПНП	19 (65,5)	29 (42,0)	0,776	2,621 [1,063-6,463]	0,036
Гипо- α -ХС	2 (6,9)	1 (1,4)	2,042	5,037 [0,438-57,880]	0,153
ГТГ	21 (72,4)	32 (46,4)	5,574	3,035 [1,183-7,784]	0,018
ГГ	11 (37,9)	21 (30,4)	1,375	1,397 [0,563-3,465]	0,241

со значимой разницей. Полученные нами результаты подтверждают результаты крупномасштабных исследований NHANES [16] и PROSPERO [13].

Для определения коморбидного влияния НАЖБП на АГ нами проведен сравнительный анализ метаболических нарушений у гипертоников при наличии и отсутствии НАЖБП.

Проведена характеристика средних концентраций метаболических показателей в сравниваемых группах (табл. 2). У гипертоников с НАЖБП медианы концентраций ОХС, ХС ЛПНП, ТГ статистически незначимо превышали таковые группы контроля. Медиана ТГ в основной группе превышала референсные значения. Статистически значимо ниже отмечалась медиана ХС ЛПВП в основной группе по сравнению с контролем.

Далее проведен дальнейший анализ, отягчает ли существующую эссенциальную гипотензию коморбидная патология со стороны печени. Как показано в табл. 3, метаболические нарушения наиболее часто выявлялись в группе гипертоников с сопутствующей коморбидной патологией, имели статистически значимые отличия в частоте встречаемости атерогенных фракций дислипидемии, в частности относительно ГХС ЛПНП и ГТГ ($p < 0,05$). Если общие медианы этих показателей не имели значимых различий, то превышение их референсных значений в основной группе показали влияние НАЖБП на риск отягощения атеросклероза и возможных сосудистых осложнений в дальнейшем.

Проведен корреляционный анализ САД с липидным и углеводным спектром. В основной группе получены значимые корреляционные связи САД только с ОХС ($r=0,368$, $p=0,049$), с остальными параметрами крови сопряженность незначима: ТГ ($r=0,137$, $p=0,479$), ЛПВП ($r=0,041$, $p=0,834$), ЛПВП ($r=0,301$, $p=0,112$), глюкозой крови ($r=0,305$, $p=0,108$). У гипертоников без НАЖБП САД не имело значимой сопряженности ни с одним показателем липидного и углеводного обменов ($p > 0,05$).

Для оценки прогностической значимости, определения причинно-следственных связей между АГ, факторами риска и НАЖБП проведен анализ чувствительности и специфичности моделей или ROC-анализ.

Для анализа связи с развитием НАЖБП у гипертоников проведена логистическая регрессия ROC-анализа с антропометрическими показателями и уровнями систолического и диасто-

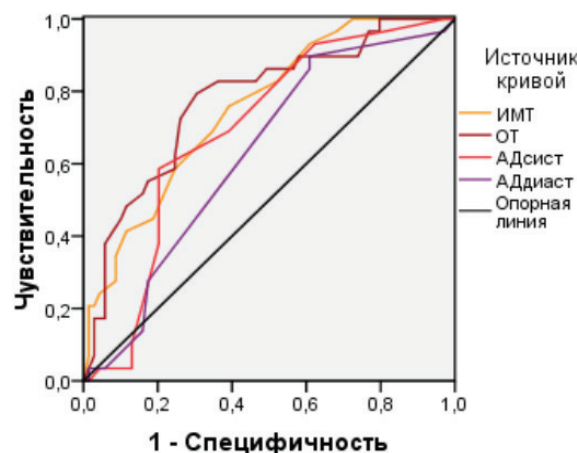


Рис. 1. ROC-кривая зависимости ИМТ, ОТ, АД в прогнозировании риска НАЖБП

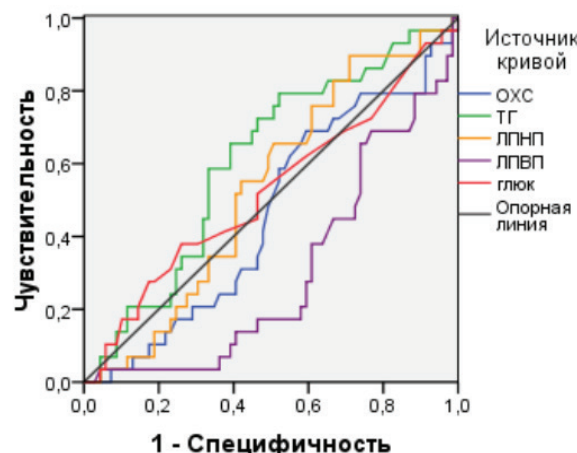


Рис. 2. ROC-кривая параметров липидного и углеводного обменов в прогнозировании риска НАЖБП

лического АД (рис.1). Площадь под кривой с хорошей информативностью наиболее чувствительная для ОТ, AUC (AreaUnderCurve) которого составила $0,776 \pm 0,052$ [95% ДИ: 0,674-0,877], со статистической значимостью ($p < 0,001$), и для ИМТ с AUC $0,753 \pm 0,051$ [95% ДИ: 0,654-0,852] ($p < 0,001$). Среднее качество прогностической силы моделей получено для систолического и

диастолического АД, где AUC составила $0,693 \pm 0,055$ [95% ДИ: 0,586-0,801] ($p=0,003$), и $0,626 \pm 0,059$ [95% ДИ: 0,512-0,741] ($p=0,049$) соответственно.

Что касается показателей липидного и углеводного обменов, как показано на рис. 2, прогностическая значимость в отношении риска развития НАЖБП не получена, кроме ТГ с удовлетворительной информативностью, где AUC

составила $0,608 \pm 0,061$ [95% ДИ: 0,489-0,727] ($p=0,092$).

Таким образом, проведенный ROC-анализ показал прогностическую значимость факторов риска, таких как ИМТ, ОТ, ТГ, и уровня АД с риском развития НАЖБП у больных АГ.

Заключение. НАЖБП, имея общие патофизиологические механизмы развития с АГ, усугубляет течение болезни, так как сама АГ является предиктором развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Это подтверждает, что в группе коморбидных пациентов отмечались значимо высокие показатели систолического АД, ожирения по ИМТ, абдоминального ожирения, ГХС ЛПНП и ГТГ. Малоактивный образ жизни и переизбыток создают условие для эпидемических масштабов распространения ожирения и, следовательно, НАЖБП. Сама НАЖБП, потенцируя АГ, может привести к развитию метаболического синдрома и сахарному диабету 2 типа, увеличению смертности от сердечно-сосудистых катастроф. Длительно протекающая НАЖБП под влиянием ряда факторов рано или поздно может привести к развитию стеатогепатита, фиброза печени, декомпенсированному циррозу и далее гепатоцеллюлярной карциноме. Необходимы программы повышения осведомленности о наличии НАЖБП, своевременное внедрение стратегии изменения образа жизни, снижение веса, увеличение физической активности среди населения, диета со сниженным содержанием углеводов и жиров, гепатопротекторное лечение, что, возможно, поможет, если не обратить вспять, то замедлить течение болезни.

Литература

1. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2024. 9(29). С. 230-329. DOI: 10.15829/1560-4071-2024-6117
2. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №5. С.119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-545
3. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines / S.A. Boytsov [et al.] // Russian journal of cardiology. 2023. Vol. 28, No. 5. P. 119-249. DOI:10.15829/1560-4071-2023-5452
4. Клинические рекомендации российско-го 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 / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022. Т.32, №4. С. 104-140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
5. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society of Preventive Cardiology for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease / V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, M.S. Zharkova [et al.] // Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology. 2022. Vol. 32, No. 4. P. 104-140. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
6. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, №1. С. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
7. Interdisciplinary clinical guidelines "Treatment of obesity and comorbid diseases" / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, G.A. Melnichenko [et al.] // Obesity and Metabolism. 2021. Vol. 18, No. 1. P. 5-99. <https://doi.org/10.14341/omet12714>
8. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 / М.В. Ежов, В.В. Кухарчук, И.В. Сергиенко [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2023. Т.28, №5. С. 250-297. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
9. Lipid Metabolism Disorders. Clinical Guidelines 2023 / M.V. Yezhov, V.V. Kukharchuk, I.V. Sergienko [et al.] // Russian Journal of Cardiology. 2023. Vol. 28, No. 5. P. 250-297. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5471
10. Aneni EC, Oni ET, Martin SS, et al. Blood pressure is associated with the presence and severity of nonalcoholic fatty liver disease across the spectrum of cardiometabolic risk. J Hypertens 2015;33:1207-1214. doi: 10.1097/HJH.0000000000000532.
11. Ciardullo S, Grassi G, Mancia G, Gianluca P. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2022; 34(4): 365-371. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002299
12. Duell PB, Welty FK, Miller M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2022; 42(6):e168-e185. doi: 10.1161/ATV.0000000000000015
13. Huang Q, Yu H, Zhong X, Tian Y, Cui Z, Quan Z. Association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease: A cross-sectional and meta-analysis study. J Hum Hypertens 2023;37:313-320. doi: 10.1038/s41371-022-00686-w.
14. Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Watt K, et al. Prevalence of nonalcoholic steatohepatitis associated cirrhosis in the United States: An analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data // Am J Gastroenterol 2017; 112: 581-587. doi: 10.1038/ajg.2017.5
15. Li G, Peng Y, Chen Z, Li H, Liu D, Ye X. Bidirectional association between hypertension and NAFLD: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Int J Endocrinol. 2022; 8463640. doi: 10.1155/2022/8463640
16. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NAFLD: Cause or consequence? // J Hepatol. 2018; 68: 335-352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.
17. Quek Jingxuan, Chan Kai En, Wong Zhen Yu, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023; 8(1): 20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. 2018; 39(33): 3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. 2016; 64: 73-84.
20. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective // Journal of Hepatology. 2019; 70(3): 531-544. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
21. Yuan M, He J, Hu Xue, et al. Hypertension and NAFLD risk: Insights from the NHANES 2017-2018 and Mendelian randomization analyses // Observational Study Chin Med J (Engl). 2024;137(4):457-464. doi: 10.1097/CM9.0000000000002753. Epub 2023 Jul 14.