

Е.А. Сагинова,
к.м.н., ассистент кафедры терапии и профболезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.М. Северова,
аспирант кафедры терапии и профболезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.Г. Галлямов,
аспирант кафедры внутренних болезней
МГУ им. М.В. Ломоносова

Н.В. Ермаков,
к.б.н., зав. лабораторией по разработке диагностических
тест-систем ГУЗ «Московский научно-
исследовательский институт медицинской экологии»

А.В. Родина,
к.б.н., старший научный сотрудник ГУЗ «Московский
научно-исследовательский институт медицинской
экологии», ассистент кафедры биохимии Первого
МГМУ им. И.М. Сеченова

В.В. Фомин,
д.м.н., профессор кафедры терапии и профболезней
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, декан факультета
довузовского образования Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

Н.А. Мухин,
д.м.н., академик РАМН, профессор, зав. кафедрой
терапии и профболезней Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова, директор клиники нефрологии,
внутренних и профессиональных болезней
им. Е.М. Тареева Университетской клинической
больницы № 3

E.A. Saginova,
PhD, assistant of the chair of therapy and occupational
diseases of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.M. Severova,
post-graduate student of the chair of therapy and occupational
diseases of the First MSMU named after I.M. Sechenov

M.G. Gallyamov,
post-graduate student of the chair of internal medicine
of the Moscow state university named after M.V. Lomonosov

N.V. Ermakov,
PhD, head of developing the diagnostic test systems
laboratory of the Moscow research institute
of medical ecology

A.V. Rodina,
PhD, senior research fellow of the Moscow research
institute of medical ecology, assistant of the chair
of biochemistry of the First MSMU named
after I.M. Sechenov

V.V. Fomin,
MD, prof. of the chair of therapy and occupational diseases
of the First MSMU named after I.M. Sechenov, dean of
the faculty of pre-university education of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

N.A. Mukhin,
MD, corresp. member of RAMS, prof., head of the chair of
therapy and occupational diseases of the First MSMU named
after I.M. Sechenov, director of the clinic of nephrology,
medical and occupational diseases named after E.M. Tareev
of the university hospital № 3 (SEI HPT
«The First Sechenov Moscow State Medical University»)

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АДИПОНЕКТИНЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ADIPONECTIMICS IN FORMATION OF AFFECTED TARGET-ORGANS DURING THE METABOLIC SYNDROME ASSOCIATED WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Виктор Викторович Фомин, профессор кафедры терапии и профболезней
Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11 стр. 5 (клиника профболезней)
Телефон: 8 (495) 242-03-00
E-mail: fomin@mmascience.ru

Аннотация. Цель исследования — оценка клинического значения адипонектинемии в формировании поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени.

Annotation. The goal of this research is to estimate the clinical significance of adiponectinemia in formation of affected target-organs during the metabolic syndrome associated with nonalcoholic fatty liver disease.

Ключевые слова. Адипонектин, адипокины, инсулинорезистентность, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, поражение органов-мишеней, абдоминальное ожирение.

Keywords. Adiponectin, metabolic syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, insulinoreistance, target organ damage.

ВВЕДЕНИЕ

Формирование поражения органов-мишеней, приводящих к значительному снижению продолжительности активной жизни больных метаболическим синдромом, во многом связывают с повреждающим действием избытка продуцируемых жировыми клетками медиаторов — адипокинов. Интенсивность продукции адипокинов максимальна при абдоминальном варианте ожирения, распространенность которого в развитых странах катастрофически нарастает [1]. Ткань-деструктивные эффекты адипокинов включают индукцию дезадаптивной гипертрофии, гиперпродукцию фиброгенных цитокинов и хемокинов, а также нарастание обменных нарушений, в частности инсулинорезистентности [2]. Одним из ключевых адипокинов, значение которого в поражении органов-мишеней особенно существенно, считают лептин, в норме играющий роль *гормона насыщения* [3].

Ведущим физиологическим антагонистом лептина является адипонектин, тормозящий, в частности, реализацию его нежелательных метаболических эффектов, в том числе усугубление резистентности периферических тканей к инсулину. При абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме, как правило, формируются недостаточность продукции адипонектина или резистентность к нему, способствующие увеличению интенсивности поражения органов-мишеней [4]. В связи с этим многие клинические и эпидемиологические исследования четко продемонстрировали, что снижение плазменной концентрации адипонектина сопряжено с увеличением риска потенциально фатальных сердечно-сосудистых осложнений [5]. Тем не менее взаимосвязи между плазменной концентрацией адипонектина и доклиническими, потенциально стабилизируемыми стадиями поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме пока изучены недостаточно подробно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 86 больных (64 мужчины, 22 женщины) метаболическим синдромом, диагностированным на основании критериев Всероссийского научного общества кардиологов (2009 г.) [6], которые имели неалкогольную жировую болезнь

печени (ультразвуковые признаки стеатоза печени, в том числе в сочетании с подъемом сывороточной активности печеночных трансаминаз, гамма-глутамил-транспептидазы (Г-ГТ) и (или) щелочной фосфатазы при отсутствии маркеров вирусных гепатитов и иных причин поражения печени). У всех пациентов наблюдалось абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин). Средний возраст обследованных — $44,0 \pm 11,0$ года.

Наряду с общеклиническим обследованием у всех пациентов целенаправленно определяли наличие и степень выраженности общепризнанных факторов риска (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2010) [7]. АД измеряли общепринятым каузальным методом; определяли индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии; оценивали сывороточную концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой (Хс-ЛНП), очень низкой (Хс-ЛОНП) и высокой (Хс-ЛВП) плотности, триглицеридов, рассчитывали индекс атерогенности. Наличие и степень выраженности инсулинорезистентности и связанных с ней нарушений углеводного обмена определяли по тощаковой гликемии, сывороточной концентрации С-пептида, рассчитывали НОМА-индекс.

Иммуноферментным методом специально определяли плазменную концентрацию адипокинов — лептина и адипонектина. Признаки поражения органов-мишеней регистрировали на основании рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010) [7]: гипертрофию левого желудочка диагностировали на основании определенных индекса Соколова — Lyon и индекса массы миокарда левого желудочка, атеросклеротическое поражение сонных артерий — по увеличению измеряемой с помощью ультразвукового исследования толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии и (или) при обнаружении в ее стенке атеросклеротической бляшки, альбуминурию оценивали качественным (микральный-тест) и количественным методом, скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0. Для описания исследуемых показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение (для признаков с нормальным распределением); медиану и межквартильный интервал — для признаков с асимметричным распределением. Для сравнения групп использовали

параметрические и непараметрические методы. Различия между сравниваемыми группами считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота гипертрофии левого желудочка, атеросклеротического поражения сонных артерий и хронической болезни почек возрастала по мере увеличения числа признаков поражения органов-мишеней. Группа, имевшая ≥ 3 признаков поражения органов-мишеней, отличалась наибольшей частотой неалкогольного стеатогепатита (78 против 39% в группе с одним признаком поражения органов-мишеней, $p < 0,05$). Увеличение числа признаков поражения органов-мишеней было ассоциировано с достоверным ростом соотношения лептинемия / адипонектинемия. Плазменная концентрация адипонектина достоверно снижалась при наличии ультразвуковых признаков атеросклеротического поражения сонных артерий ($14,9 \pm 10,8$ и $32,5 \pm 22,5$ мкг/мл, соответственно, $p = 0,005$); была выявлена ее обратная корреляция с толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии, а также индексом атерогенности. Адипонектинемия прямо коррелировала с сывороточным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и лептинемией, а также ДеРитиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление частоты поражения органов-мишеней в зависимости от их частоты (табл. 1) выявило, что у лиц, имевших 3 и более соответствующих признаков (например, увеличение индекса Соколова – Луон, микроальбуминурия и величина толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии $> 0,9$ мм), в 2 раза чаще, чем у тех, у кого обнаружи-

вался только 1 признак поражения органов-мишеней, регистрировался неалкогольный стеатогепатит. При наличии 3 и более признаков поражения органов-мишеней почти в 4 раза чаще по сравнению с теми, у кого имелся только 1 признак поражения органов-мишеней, выявлялись маркеры хронической болезни почек, почти в 3 раза чаще – ультразвуковые признаки поражения сонных артерий, более чем в 6,5 раза чаще – электрокардиографические и (или) эхокардиографические маркеры левого желудочка. Частота выявления неалкогольного стеатогепатита, хронической болезни почек, атеросклеротического поражения сонных артерий и гипертрофии левого желудочка в группе обследованных, имевших ≥ 3 признаков поражения органов-мишеней, оказалась также достоверно выше в сопоставлении с теми, у кого регистрировалось сочетание любых 2 признаков поражения органов-мишеней.

Группа, имевшая только 1 признак поражения органов-мишеней, отличалась от групп с 2 и ≥ 3 признаков поражения органов-мишеней достоверно меньшими величинами альбуминурии и толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии (табл. 2).

Различий в величинах плазменных концентраций адипокинов (лептин, адипонектин) между группами отмечено не было, однако в группах с 2 и ≥ 3 признаков поражения органов-мишеней удалось констатировать достоверное увеличение величины соотношения лептинемия / адипонектинемия, очевидно, связанное с нарастанием лептинемии и отсутствием адекватного прироста уровня адипонектина в плазме крови.

Сопоставление плазменной концентрации адипокинов в зависимости от наличия признаков поражения органов-мишеней показало, что у пациентов, имеющих хроническую болезнь почек, наблюдается достоверное нарастание лептинемии, но не адипонектинемии. В группе с электрокардиографическими и (или) эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка достоверных отличий в плазменной концентрации адипокинов отмечено не было. Группа больных метаболическим синдромом с неалкогольной жировой болезнью печени, имевшая установленное при ультразвуковом исследовании атеросклеротическое поражение сонных артерий, отличалась достоверным снижением плазменной концентрации адипонектина и одновременным ростом соотношения инсулинемия / адипонектинемия: свидетельство в пользу того, что у данной категории пациентов продукция адипонектина оказывается несостоятельной с точки зрения противостояния нарастающей резистентности периферических тканей к инсулину и связанного с этим увеличения тощаковой концентрации инсулина в плазме крови (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа прямая достоверная корреляция была констатирована между адипонектинемией и лептинемией, а также плазменным уровнем хс-ЛВП и коэффициентом ДеРитиса. Достоверная обратная корреляция отмечена между плазменной концентрацией адипонектина и коэф-

Таблица 1. Частота поражения органов-мишеней у больных метаболическим синдромом с неалкогольной жировой болезнью печени, $n = 86$

Болезнь	Количество признаков поражения органов-мишеней		
	1 $n = 18$	2 $n = 39$	≥ 3 $n = 18$
Поражение почек	17% $p < 0,05$ vs 2 и > 3	44%	67%
Поражение сонных артерий	33% $p < 0,05$ vs 2 и > 3	72%	94% $p < 0,05$ vs 2
Поражение сердца	11% $p < 0,05$ vs 2 и > 3	41%	72% $p < 0,05$ vs 2
Неалкогольный стеатогепатит	39% $p < 0,05$ vs > 3	44%	78% $p < 0,05$ vs 2

Таблица 2. Плазменная концентрация адипокинов, альбуминурия и толщина комплекса интима-медиа в общей сонной артерии в зависимости от количества вариантов поражения органов-мишеней у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, $n = 86$

Показатель	Количество признаков поражения органов-мишеней		
Лептин, нг/мл	1 $n = 18$	2 $n = 39$	≥ 3 $n = 18$
Адипонектин, мкг/мл	$31,3 \pm 17,5$	$22,9 \pm 20,2$	$11,8 \pm 5,5$
Лептин / адипонектин	$1,0 \pm 0,8$ $p < 0,05$ vs 2 и > 3	$1,7 \pm 1,4$	$3,1 \pm 1,6$ $p < 0,05$ vs 2
Альбуминурия, мг/сут.	$6,0 (4,3 - 9,0)$ $p < 0,05$ vs 2 и > 3	$12,6 (8,0 - 38,0)$	$30,2 (17,3 - 48,0)$
ТИМ ОСА, мм	$0,9 \pm 0,2$ $p < 0,05$ vs 2 и > 3	$1,0 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$

Таблица 3. Плазменные концентрации адипокинов у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени в зависимости от наличия поражения органов-мишеней, $n = 86$

Поражение органов-мишеней	Наличие / отсутствие	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	Лептин / адипонектин	Инсулин / адипонектин
Гипертрофия левого желудочка	Есть	$28,6 \pm 22,3$	$16,8 \pm 12,5$	$2,44 \pm 1,90$	$1,15 \pm 0,84$
	Нет	$29,7 \pm 27,2$	$24,0 \pm 20,7$	$1,66 \pm 1,16$	$1,36 \pm 1,30$
Атеросклеротическое поражение сонных артерий	Есть	$27,5 \pm 26,3$	$14,9 \pm 10,8^*$	$2,28 \pm 1,67$	$1,58 \pm 1,17^{**}$
	Нет	$29,6 \pm 23,5$	$32,5 \pm 22,5$	$1,41 \pm 1,15$	$0,59 \pm 0,78$
Хроническая болезнь почек	Есть	$38,2 \pm 28,8^{***}$	$23,7 \pm 19,5$	$2,15 \pm 1,58$	$1,22 \pm 1,12$
	Нет	$21,6 \pm 19,8$	$18,1 \pm 14,8$	$1,71 \pm 1,52$	$1,20 \pm 1,19$

* $p = 0,005$ – vs группа, у которой атеросклеротическое поражение сонных артерий отсутствовало; ** $p = 0,017$ – vs группа, у которой атеросклеротическое поражение сонных артерий отсутствовало; *** $p = 0,003$ – vs группа, у которой хроническая болезнь почек отсутствовала.

фициентом атерогенности липопротеидов плазмы, а также толщиной комплекса интима-медиа в общей сонной артерии (табл. 4).

Таблица 4. Корреляционные связи между адипонектинемией, факторами риска и признаками поражения органов-мишеней у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, $n = 86$

Показатель	Адипонектинемия
Индекс массы тела	$r = 0,29$
Окружность талии	$r = 0,33$
Систолическое АД	$r = 0,10$
Индекс атерогенности	$r = -0,43^*$
Хс-ЛВП	$r = 0,43^*$
ТИМ ОСА	$r = -0,38^*$
НОМА-индекс	$r = -0,18$
С-пептид	$r = -0,02$
Инсулин	$r = -0,10$
Коэффициент ДеРитиса	$r = 0,36^*$
Лептин	$r = 0,39^*$
Альбуминурия	$r = 0,19$

* Указаны достоверные коэффициенты корреляции.

Таким образом, результаты обследования пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени свидетельствуют о том, что по мере увеличения у них числа признаков поражения органов-мишеней достоверно возрастает частота обнаружения каждого из них (гипертрофия левого желудочка, атеросклеротическое поражение сонных артерий, хроническая болезнь почек). Частота названных вариантов поражения органов-мишеней максимальна в группе, имеющей 3 и более признака поражения органов-мишеней.

Необходимо подчеркнуть, что результаты многочисленных клинических и популяционных исследований четко указывают на то, что вовлечение различных органов-мишеней при артериальной гипертензии и (или) метаболическом синдроме происходит параллельно. Известны прямые корреляции между альбуминурией и толщиной комплекса интима-медиа в общей сонной артерии [8], а также между характеризующими гипертрофию левого желудочка электрокардиографическими индексами Соколова – Lyon, Cornell и соотношением альбумин / креатинин мочи [9].

Постепенно накапливаются и данные, подтверждающие существование у больных метаболическим синдромом взаимосвязи между поражением сердца,

сосудистой стенки, почек и неалкогольной жировой болезнью печени. Так, обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени показало, что наличие у них признаков неалкогольного стеатогепатита сопряжено с достоверным ростом частоты обнаружения признаков хронической болезни почек более чем в 3 раза [10].

Эпидемиологическое исследование, включавшее 8329 практически здоровых мужчин — коренных жителей Южной Кореи, показало, что относительный риск хронической болезни почек III стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин m^2) возрастает в 2,31 раза у лиц, имеющих неалкогольную жировую болезнь печени, сопровождающуюся повышением сывороточной концентрации гамма-глутамилтранспептидазы [11].

Амбулаторное наблюдение за 1760 больными сахарным диабетом 2-го типа, продолжавшееся в среднем 6,5 года, выявило, что диагностируемая при ультразвуковом исследовании неалкогольная жировая болезнь печени ассоциирована с увеличением вероятности хронической болезни почек (протеинурия и (или) расчетная скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/ m^2) в 1,49 раза ($p < 0,01$); на силу данной взаимосвязи не оказывали существенного влияния возраст, пол, индекс массы тела, окружность талия, АД, курение, длительность заболевания сахарным диабетом 2-го типа, гликированный гемоглобин, параметры, характеризующие обмен липопротеидов, исходная расчетная скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, а также прием сахароснижающих, антигиперлипидемических, антигипертензивных или антитромбоцитарных препаратов [12]. Продemonстрировано, что у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени достоверно более выражены гипертрофия левого желудочка и связанные с ней нарушения его диастолической функции [13].

В исследовании Cardio-GOOSE [14], включавшем представителей общей популяции в возрасте от 30 до 70 лет, скорость пульсовой волны достоверно увеличивалась в группе больных неалкогольной жировой болезнью печени, достигая максимума при наличии у них метаболического синдрома ($7,40 \pm 1,47$ в контрольной группе против $7,98 \pm 1,51$ ($p < 0,05$), против $8,29 \pm 2,2$ м/с, $p < 0,001$). Распространенность неалкогольной жировой болезни печени была наибольшей в группе с самыми высокими величинами скорости пульсовой волны. Наличие метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени было также сопряжено с увеличением толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии, достоверным по сравнению с теми, у кого метаболический синдром отсутствовал ($0,76 \pm 0,14$ и $0,85 \pm 0,16$ мм соответственно, $p < 0,005$). Эпидемиологическое исследование, включавшее 556 мужчин и 465 женщин в возрасте от 30 до 79 лет, показало, что у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени

толщина комплекса интима-медиа в общей сонной артерии достоверно выше на 0,060 мм ($p = 0,015$) по сравнению с неимеющими таковой [15]. В связи с этим увеличение частоты обнаружения отдельных органов-мишеней по мере роста их числа у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, а также максимальная частота обнаружения неалкогольного стеатогепатита, констатируемая нами при наличии ≥ 3 признаков поражения органов-мишеней, являются закономерными.

Четкая взаимосвязь между общепризнанными признаками вовлечения органов-мишеней, установленная нами у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, позволяет утверждать единство патогенеза поражения этих органов. Развитию и прогрессированию его во многом способствуют продуцируемые жировой тканью адипокины, к примеру лептин, индуцирующий нарастание тканевого фиброза и обменных расстройств, в частности инсулинорезистентности [3]. Так, достоверное повышение плазменной концентрации лептина было зарегистрировано нами в группе больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, имевших признаки хронической болезни почек. В настоящее время лептин рассматривают в качестве одного из основных провокаторов развития хронической болезни почек у больных метаболическим синдромом: наряду с непосредственным фиброгенным действием на почечную ткань и запуском дисфункции гломерулярного эндотелия лептин оказывает свое повреждающее действие на почки также и через усугубление инсулинорезистентности [16–17].

Значение лептина в развитии поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме становится еще заметнее по мере истощения протективных свойств адипонектина, являющегося его физиологическим антагонистом, в том числе и с точки зрения способности уменьшать выраженность резистентности периферических тканей к инсулину [4]. У обследованных нами больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени по мере увеличения числа признаков поражения органов-мишеней достоверно возрастала величина соотношения лептинемия / адипонектинемия, что, несмотря на обнаруженную нами прямую корреляцию между плазменными концентрациями этих адипокинов, тем не менее говорит о том, что прогрессирование органного поражения при метаболическом синдроме сопряжено с увеличением выраженности несоответствия между продукцией лептина и адипонектина (таким образом, постепенным уменьшением выраженности органопротективных свойств адипонектина).

Выявлено, что соотношение лептинемия / адипонектинемия является четким маркером инсулинорезистентности и уменьшается под действием препаратов, снижающих ее выраженность (в частности,

сенситизаторов к инсулину) [18]. В крупном эпидемиологическом проекте MONICA/KORA [19] было установлено, что по мере нарастания лептинемии и снижения адипонектинемии, сопровождающихся соответствующей динамикой соотношения между ними (аналогичной установленной нами), существенно возрастает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа.

Снижение плазменной концентрации адипонектина отмечено нами у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени, имевших ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий. Кроме того, у обследованных нами пациентов удалось констатировать достоверную обратную корреляцию между адипонектинемией и толщиной комплекса интима-медиа в общей сонной артерии.

Эти данные подтверждают, что прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени, сопряжено со снижением плазменной концентрации адипонектина, а также прямо связанной с ним сывороточной концентрации хс-ЛВП. Антиатерогенные свойства адипонектина не вызывают сомнения и реализуются в том числе через уменьшение выраженности инсулинорезистентности и нарастание уровня Хс-ЛВП в сыворотке крови [5]. Однако у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени плазменная концентрация лептина постепенно уменьшается и степень ее снижения становится достоверной в группе, имеющей ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий.

Снижение плазменной концентрации адипонектина рассматривают сегодня как общепризнанную детерминанту атеросклеротического поражения аорты и ее ветвей с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями. Так, в эпидемиологическом исследовании Cardiovascular Risk in Young Finns Study, включавшем 2147 практически здоровых лиц молодого (24–39 лет) возраста, была констатирована достоверная обратная корреляция между плазменной концентрацией адипонектина и ТИМ ОСА ($r = -0,16$, $p < 0,0001$) [20]. Проведенное S.S. Huang et al. (2010) [21] наблюдение (средняя продолжительность 43 ± 12 мес.) за пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда, показало, что в группе, имевшей низкие величины адипонектинемии, большие сердечно-сосудистые осложнения (повторная госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, несмертельный острый инфаркт миокарда, коронарная реваскуляризация, ишемический мозговой инсульт, сердечно-сосудистая смерть) наблюдались достоверно чаще, а риск их возрастал почти на 20% ($p = 0,024$).

G.D. Norata et al. (2007) [22] обследовано 110 практически здоровых мужчин. Показано, что при метаболическом синдроме достоверно нарастает величина

соотношения лептинемия / адипонектинемия, представляющая собой независимую детерминанту роста толщины комплекса интима-медиа в общей сонной артерии. Снижение плазменной концентрации адипонектина сопряжено не только с более интенсивным атеросклеротическим ремоделированием аорты и ее магистральных ветвей, но и с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. Так, у представителей группы высокого сердечно-сосудистого риска, не имеющих сахарного диабета, по мере снижения адипонектинемии нарастала распространенность атеросклеротического поражения коронарных артерий [23]. Установлено, что низкие величины адипонектинемии сопряжены не только с более тяжелым атеросклеротическим поражением коронарных артерий, но и с заметно более ранним клиническим дебютом ишемической болезни сердца [24]. У обследованных нами больных метаболическим синдромом с неалкогольной жировой болезнью печени снижение адипонектинемии было ассоциировано с атеросклеротическим поражением сонных артерий, формирование которого, очевидно, во многом происходило за счет нарастающей при недостаточности соответствующих эффектов адипонектина инсулинорезистентности. Следует подчеркнуть, что в группе, имевшей ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий, отмечалось достоверное увеличение соотношения «тощачовая инсулинемия / адипонектинемия», происходившее в основном за счет нарастания плазменной концентрации инсулина натощак при отсутствии адекватного прироста уровня адипонектина в плазме крови.

У обследованных нами больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени плазменная концентрация адипонектинемия прямо коррелировала с коэффициентом ДеРитиса, отражающего выраженность и активность печеночного процесса. Можно предполагать, что повышение плазменной концентрации адипонектина по мере прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и формирования стадии неалкогольного стеатогепатита носит адаптивный характер.

M. Uribe et al. (2008) [25] показано, что при неалкогольном стеатогепатите экспрессия адипонектина печеночной тканью достоверно увеличивается. Рост экспрессии адипонектина печеночной тканью при неалкогольном стеатогепатите был также установлен и у больных сахарным диабетом 2-го типа [26]. По мере снижения экспрессии адипонектина печеночной тканью при неалкогольном стеатогепатите существенно нарастает интенсивность воспаления [27], что еще раз подтверждает то, что до определенного этапа при метаболическом синдроме адипонектин сохраняет способность тормозить прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени. Об истощении органопротективных эффектов адипонектина при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольным с жировой болезнью печени, может свидетельствовать отмечаемое некоторыми авторами [28] у этих пациентов снижение адипонектинемии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования говорят о том, что у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени по мере увеличения числа сочетающихся между собой признаков поражения органов-мишеней возрастает частота гипертрофии левого желудочка, хронической болезни почек и атеросклеротического поражения сонных артерий; их ассоциация сопряжена с наибольшей частотой выявления неалкогольного стеатогепатита. Увеличение числа признаков поражения органов-мишеней ассоциировано с ростом величины соотношения лептинемия / адипонектинемия, что свидетельствует в пользу формирования недостаточности органопротективных эффектов адипонектина, достигающей максимума при развитии атеросклеротического поражения сонных артерий. Одним из приоритетных последствий снижения плазменной концентрации адипонектина у больных метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени можно считать усугубляющее органное поражение — инсулинорезистентность. Адипонектин, плазменная концентрация которого прямо коррелирует с коэффициентом ДеРитиса, может оказывать тормозящее влияние на прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени от стадии регистрируемого при ультразвуковом исследовании печеночного стеатоза до стеатогепатита. С точки зрения предупреждения и замедления развития поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени, особое значение могут приобретать терапевтические стратегии, способствующие росту адипонектинемии, также происходит постепенное истощение органопротективных эффектов адипонектина, приводящее к прогрессированию поражения органов-мишеней.

Исследование выполнено в рамках Гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук (конкурс — МК-2010), договор № 02.120.11.8327-МК от 28.06.2010. по теме «Факторы развития и прогрессирования нефропатий у больных ожирением».

Список литературы

1. Ritchie S.A., Connell J.M. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17 (4): 319–326.
2. Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34 (1): 2–11.
3. Anubhuti, Arora S. Leptin and its metabolic interactions: an update. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10 (11): 973–993.
4. Han S.H., Sakuma I., Shin E.K., Koh K.K. Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009; 52 (2): 126–140.
5. Han S.H., Quon M.J., Kim J.A., Koh K.K. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49 (5): 531–538.
6. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Российские рекомендации / Комитет экспертов ВНОК. М., 2009.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Рос. мед. общ-ва по артериальной гипертензии и Всерос. науч. общ-ва кардиологов / Комитет экспертов РМОАГ/ВНОК // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
8. Huang Y., Chen Y., Xu M. et al. Low-grade albuminuria is associated with carotid intima-media thickness in Chinese type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (11): 5122–5128.
9. Wachtell K., Olsen M.H., Dahlöf B. et al. Microalbuminuria in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J. Hypertens.* 2002; 20 (3): 405–412.
10. Yasui K., Sumida Y., Mori Y. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism.* 2010 Sep 1 [Epub ahead of print].
11. Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism.* 2008; 57 (4): 569–576.
12. Targher G., Chonchol M., Bertolini L. et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19 (8): 1564–1570.
13. Goland S., Shimoni S., Zornitzki T. et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006; 40 (10): 949–955.
14. Salvi P., Ruffini R., Agnoletti D. et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J. Hypertens.* 2010; 28 (8): 1699–1707.
15. Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2009; 204 (2): 521–525.
16. Wolf G., Ziyadeh FN. Leptin and renal fibrosis. *Contrib Nephrol.* 2006; 151:175–183.
17. Мухин Н.А., Фомин В.В., Сагинова Е.А. и др. Эндотелиальная дисфункция и поражение почек при ожирении // Вестник РАМН. 2006. № 12: С. 25–31.
18. Oda N., Imamura S., Fujita T. et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism.* 2008; 57 (2): 268–273.
19. Thorand B., Zierer A., Baumert J. et al. Associations between leptin and the leptin / adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA / KORA Augsburg study 1984–2002. *Diabet. Med.* 2010 Sep; 27(9): 1004–1011.
20. Saarikoski L.A., Huupponen R.K., Viikari JS. et al. Adiponectin is related with carotid artery intima-media thickness and brachial flow-mediated dilatation in young adults — the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Ann. Med.* 2010; 42 (8): 603–611.

21. Huang S.S., Huang P.H., Chen Y.H. et al. Association of adiponectin with future cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010; 17 (3): 295–303.
22. Norata G.D., Raselli S., Grigore L. et al. Leptin:adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke.* 2007; 38(10): 2844–2846
23. Cesari M., Pessina A.C., Zanchetta M. et al. Low plasma adiponectin is associated with coronary artery disease but not with hypertension in high-risk nondiabetic patients. *J. Intern. Med.* 2006; 260(5): 474–483
24. Hashimoto N., Kanda J., Nakamura T. et al. Association of hypoadiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism.* 2006; 55(12): 1653–1657
25. Uribe M., Zamora-Valdés D., Moreno-Portillo M. et al. Hepatic expression of ghrelin and adiponectin and their receptors in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2008; 7 (1): 67–71.
26. Hindle A.K., Edwards C., Mendonsa A. et al. Adiponectin but not leptin is involved in early hepatic disease in morbidly obese patients. *Surg. Endosc.* 2010; 24 (7): 1547–1551.
27. Ma H., Gomez V., Lu L. et al. Expression of adiponectin and its receptors in livers of morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (2): 233–237.
28. Jiang L.L., Li L., Hong X.F. et al. Patients with nonalcoholic fatty liver disease display increased serum resistin levels and decreased adiponectin levels. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 21 (6): 662–666.