

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Вакалюк И. И.

*ГВУЗ "Ивано-Франковский национальный медицинский университет",
кафедра внутренней медицины стоматологического факультета
г. Ивано-Франковск, Украина*

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, эластография

Резюме: объектом исследования стали 300 больных с постинфарктным кардиосклерозом без и с неалкогольной жировой болезнью печени. Установлено, что течение неалкогольной жировой болезни печени у данной категории больных характеризуется наличием выраженной дислипидемии, ухудшением функционального состояния печени и структурной перестройкой паренхимы печени, что, в целом, имеет наиболее неблагоприятный прогноз на фоне неалкогольного стеатогепатита.

Summary: the study included 300 patients with postinfarction cardiosclerosis without and with non-alcoholic fatty liver disease. It was found, that the course of non-alcoholic fatty liver disease was characterized by severe dyslipidemia, worsening of the liver functional state and restructuring of the liver parenchyma that, in general, had the most adverse prognosis in the case of non-alcoholic steatohepatitis in patients with postinfarction cardiosclerosis.

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения являются одной из основных причин потери трудоспособности и смертности населения в мире и в Украине, в частности [9]. Более того, установлено, что частота сердечно-сосудистых событий значительно растет на фоне формирования коморбидной патологии. В частности, распространенность кардио-васкулярных заболеваний в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) чрезвычайно высока вследствие тесной взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома, являющихся непосредственными факторами риска сердечно-сосудистой патологии и поражением печени [3]. В общей популяции наличие стеатоза и повышенный уровень маркеров фиброза ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой смертности в долгосрочной перспективе [5]. Причем риск существенно возрастает при сочетании неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и прогрессирования фиброза паренхимы печени [9]. Коронарный атеросклероз рядом с эндотелиальной дисфункцией и резистентностью артериальной стенки являются доминирующими при НАЖБП и, по данным международных исследований, коррелируют с фибротическими изменениями печени [7]. Таким образом, обязательным компонентом скрининга пациентов с ИБС является выявление наличия поражения печени независимо от присутствия общеизвестных факторов риска кардиальной патологии.

Цель: оценить закономерности изменений структурно-функционального состояния печени у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в зависимости от прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи: 1. Установить особенности изменений структурно-функционального состояния печени в зависимости от течения НАЖБП у больных с ПИКС; 2. Проанализировать взаимосвязь между показателями липидного спектра крови и структурно-функционального состояния печени у больных с ПИКС на фоне НАЖБП.

Материал и методы. Объектом исследования стали 300 больных с ПИКС, перенесших острый коронарный синдром более 3 месяцев назад. Среди них было выделено 160 лиц без НАЖБП (I группа) и 140 человек с НАЖБП (II группа). Среди больных II группы в 89 пациентов обнаруживали неалкогольной жировой гепатоз (НАЖГ) (IIА группа) и у 51 пациента - НАСГ (IIБ группа). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Диагноз стабильной ИБС был верифицирован по данным электрокардиографии (ЭКГ), результатам коронарографии и наличию в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда в соответствии с унифицированным клиническим протоколом "Стабильная ишемическая болезнь сердца" (Указ МЗ Украины № 152 от 02.03.2016 года) [2]. Диагноз НАЖБП устанавливали в соответствии с унифицированным клиническим протоколом "Неалкогольный стеатогепатит" (Указ МЗ Украины № 826 от 06.11.2014 года) [1], согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD), Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) [4]. Всем больным было проведено общее-клиническое обследование (анализ жалоб, анамнеза болезни, анамнеза жизни, объективного статуса), ЭКГ, коронарография, эластография, оценка функционального состояния печени, исследование липидного спектра крови. Фиброз паренхимы печени диагностировали по величине скорости оползневой волны (м/с) методом эластографии с оценкой степени фиброза по шкале METAVIR [8] на аппарате Siemens ACUSON S2000. Исследование липидного спектра крови проводили по стандартным лабораторным методикам. Уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови определяли фотоколориметрическим методом в модификации Libermann-Burchard с использованием наборов реактивов "Витал", Россия. Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли расчетным методом по формуле Фридвальда $ХС\ ЛПНП = ОХ - (ХС\ ЛПВП + ТГ/2,2)$ [6]. Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ОХ - ХС\ ЛПНП) : ХС\ ЛПВП$. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения - табличного процессора «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica» v. 10.0 StatSoft, USA. Оценку достоверности различия средних величин проводили с помощью парного t-критерия Стьюдента. Наличие корреляционной взаимосвязи определяли с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Исследование липидного спектра крови выявило наличие дислипидемии у всех группах больных с ПИКС (таблица 1). Более того, установлено существенное влияние состояния печени на выраженность атеросклеротического процесса. В частности, уровень ОХ достоверно превышал показатель здоровых лиц как у больных без НАЖБП так и у пациентов НАЖБП. Однако, если в I группе больных величина ОХ была на 12% выше уровня контроля, то у пациентов ПА группы этот показатель почти в 1,5 раза превышал уровень здоровых лиц и был самым высоким в условиях НАСГ у лиц ПБ группы ($p < 0,05$). Более выраженные изменения установлены по показателю ТГ. В частности, величина ТГ превышала уровень контроля в 1,4 раза (I группа), более чем в 2,5 раза (ПА группа) и почти в 5 раз (ПБ группа) ($p < 0,05$). Подобные изменения наблюдали за показателем ХС ЛПНП, который превышал уровень здоровых лиц на 17% у больных I группы, более чем в 2 раза – в ПА группе и почти в 4 раза в условиях НАСГ у пациентов ПБ группы ($p < 0,05$). В свою очередь, КА был выше уровня здоровых лиц на 35% у больных I группы и более чем в 2 и 4 раза превышал этот показатель в ПА и ПБ группах соответственно ($p < 0,05$).

Таблица 1 Показатели липидного спектра крови у больных с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=160)	II группа (n=140)	
			больные на НАЖГ (n=89)	больные на НАСГ (n=51)
ОХ, ммоль/л	4,37±0,15	4,89±0,13 $p_{1,3} < 0,05$	6,53±0,28 $p_{1,2,3} < 0,05$	8,72±0,34 $p_{1,2} < 0,05$
ТГ, ммоль/л	0,92±0,05	1,34±0,11 $p_{1,3} < 0,05$	2,44±0,17 $p_{1,2,3} < 0,05$	4,69±0,25 $p_{1,2} < 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,92±0,08	2,25±0,15 $p_{1,3} < 0,05$	4,16±0,35 $p_{1,2,3} < 0,05$	8,32±0,47 $p_{1,2} < 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,19±0,07	1,07±0,07 $p_{1,3} < 0,05$	0,92±0,02 $p_{1,2,3} < 0,05$	0,71±0,03 $p_{1,2} < 0,05$
КА, ус.ед.	2,63±0,12	3,57±0,14 $p_{1,3} < 0,05$	6,09±0,69 $p_{1,2,3} < 0,05$	11,28±0,76 $p_{1,2} < 0,05$

Примечания: p_1 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p_2 - достоверность различий по сравнению с больными I группы; p_3 - достоверность различий по сравнению с больными на НАСГ в группе.

Анализ выраженности дислипидемии установил существенные различия изменений показателей липидного спектра крови в зависимости от прогрессирования НАЖБП. Так, в условиях НАСГ уровень ОХ в 1,7 раза был выше по сравнению с I группой и на 33% превышал показатель в ПА группе ($p < 0,05$). Величина ТГ и ХС ЛПНП почти в 2 раза была больше во ПБ группе по сравнению с больными НАЖГ ПА группы и более чем в 3,5 раза превышала уровень лиц без НАЖБП I группы ($p < 0,05$). КА в условиях НАСГ втрое превышал показатель I группы и в 1,8 раз - у больных ПБ группы ($p < 0,05$). Такая направленность изменений

показателей липидограммы свидетельствует о более тяжелой степени нарушения липидного обмена на фоне сочетания ПИКС и НАЖБП. Более того, выраженность коронарного атеросклероза достоверно зависит от состояния паренхимы печени и нарастает рядом с прогрессированием НАЖБП. Анализируя функциональное состояние печени у больных с ПИКС установлена зависимость его показателей от наличия и степени прогрессирования НАЖБП (таблица 2). В частности, повышение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы обнаруживали у всех больных II группы. Так, у пациентов с НАЖГ ПА группы их уровень превышал показатель контроля в 2,3 раза, в условиях НАСГ - более чем в 4,5 раза и почти в 2 раза по сравнению с больными ПА группы ($p < 0,05$), что свидетельствует о наличии умеренной степени активности синдрома цитолиза у данной категории больных. Гипербилирубинемия у больных ПА группы достоверно превышала уровень здоровых лиц в 2,1 раза, достигнув своего наибольшего значения на фоне НАСГ ($p < 0,05$). При этом, увеличение уровня общего билирубина происходило за счет величины его неконъюгированной фракции. В частности, у больных ПА группы уровень непрямого билирубина был выше уровня контроля в 1,9 раза ($p < 0,05$). У пациентов ПБ группы этот показатель превышал величину здоровых лиц почти в 4 раза и в 2 раза по сравнению с больными ПА группы ($p < 0,05$). Показатели гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы были повышенными как у больных на НАЖГ, так и у пациентов с НАСГ. Однако, если во ПА группе они превышали уровень контроля более чем в 2,5 раза, то на фоне НАСГ у лиц ПБ группы было отмечено увеличение этих показателей более чем в 5 раз ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели функционального состояния печени у больных с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=160)	II группа (n=140)	
			больные на НАЖГ (n=89)	больные на НАСГ (n=51)
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	0,43±0,02	0,47±0,05 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,98±0,03 $p_{1,2,3} < 0,05$	2,06±0,07 $p_{1,2} < 0,05$
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	0,35±0,01	0,39±0,02 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	0,81±0,05 $p_{1,2,3} < 0,05$	1,61±0,07 $p_{1,2} < 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л	16,70±0,35	17,20±0,42 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	35,07±3,76 $p_{1,2,3} < 0,05$	75,15±5,85 $p_{1,2} < 0,05$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	13,3±0,27	13,8±0,19 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	25,27±2,57 $p_{1,2,3} < 0,05$	50,54±5,52 $p_{1,2} < 0,05$
Гамма-глутамилтранспептидаза, ммоль/л	5,04±0,16	5,53±0,22 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	13,10±1,93 $p_{1,2,3} < 0,05$	26,21±1,75 $p_{1,2} < 0,05$
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	1,38±0,05	1,47±0,07 $p_{1,2} > 0,05$ $p_3 < 0,05$	4,14±0,65 $p_{1,2,3} < 0,05$	8,14±0,78 $p_{1,2} < 0,05$

Примечания: p_1 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p_2 - достоверность различий по сравнению с больными I группы; p_3 - достоверность различий по сравнению с больными на НАСГ в группе.

Структурные изменения паренхимы печени имели место у всех больных с НАЖБП с очевидной зависимостью от стадии прогрессирования заболеваний (таблица 3). В частности, у пациентов ПА группы скорость оползневой волны, превышая показатель здоровых лиц в 1,7 раза, была выше в 1,5 раза за ее величину у больных без НАЖБП и в 1,4 раза ниже по сравнению со ПБ группой ($p < 0,05$), что соответствует умеренному фиброзу паренхимы печени. Зато на фоне НАСГ скорость оползневой волны была наиболее высокой и достоверно превышала как показатель контроля, почти в 2,5 раза, так и величину I и ПА групп, соответственно в 2,3 и 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3. Величина показателя фиброза печени у больных с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени, ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	I группа (n=160)	II группа (n=140)	
			больные на НАЖГ (n=89)	больные на НАСГ (n=51)
Скорость оползневой волны, м/с	1,08±0,03	1,19±0,02 $p_{1>0,05}$ p_3	1,88±0,09 $p_{1,2,3}<0,05$	2,69±0,15 $p_{1,2}<0,05$

Примечания: p_1 - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p_2 - достоверность различий по сравнению с больными I группы; p_3 - достоверность различий по сравнению с больными на НАСГ в группе.

Установлены прямые корреляционные взаимосвязи между степенью фиброза и уровнем ОХ ($r=0,8455$; $p=0,0001$), ТГ ($r=0,7836$; $p=0,0001$), аспаратаминотрансферазы ($r=0,6259$; $p=0,0001$) и гамма-глутамилтранспептидазы ($r=0,5462$; $p=0,0001$) в условиях наличия НАЖБП у больных с ПИКС.

Выводы. 1. Особенности течения НАЖБП у больных с ПИКС является выраженная дислипидемия, ухудшение функционального состояния печени с преобладанием синдромов цитолиза и холестаза и структурная перестройка паренхимы печени, что, в целом, имеет наиболее неблагоприятный прогноз на фоне НАСГ; 2. Наличие прямых корреляционных взаимосвязей между показателями липидного спектра крови, функционального состояния печени и фибротическими изменениями паренхимы печени указывает на весомое участие НАЖБП в прогрессировании коронарного атеросклероза, что взаимообуславливают друг друга в условиях формирования постинфарктного сердца.

Литература

1. Уніфікований клінічний протокол "Неалкогольний стеатогепатит": наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826. – К., 2014. – 37 с.
2. Уніфікований клінічний протокол "Стабільна ішемічна хвороба серця": наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152. – К., 2016. – 75 с.

3. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? / [E.T. Oni et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 230. – P. 258–267.
4. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.
5. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up / [G. Calori et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 145–152.
6. Friedewald W.T. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedewald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // *Clin. Chem*. – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
7. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? / [L.S. Bhatia et al.] // *Eur Heart J*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1190–1200.
8. Shear Wave Elastography for Evaluation of Liver Fibrosis / [G. Ferraioli et al.] // *Journal of Ultrasound in Medicine*. – 2014. – Vol. 33, no. 2. – P. 197–203.
9. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341–1350.