

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА РИСК РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Бедельбаева Г.Г., Нурмаханова Ж.М., Мухамбетярова С.А., Ердаш Б.Е.

*Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова,
г. Алматы, Республика Казахстан*

В последнее время наряду с кардиоваскулярной патологией, изменениями липидного и углеводного обмена в рамках синдрома инсулинорезистентности (ИР) рассматриваются заболевания печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей [1]. Весь спектр метаболических поражений печени при ИР объединяется понятием «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) [2] и включает жировую дистрофию, жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов - неалкогольный стеатогепатит и фиброз с возможностью прогрессии в цирроз печени [3]. Течение НАЖБП в целом благоприятное и, при отсутствии повреждающих агентов, характеризуется длительным стабильным, непрогрессирующим течением. Однако при наличии сопутствующих факторов риска у части пациентов со стеатозом печени возможность развития цирроза печени отмечается от 20 до 37% случаев [4, 5].

Патогенетические механизмы развития НАЖБП остаются предметом дискуссий. Представленные в литературе данные отражают взаимосвязь развития НАЖБП с ожирением, сахарным диабетом 2 типа (СД), атерогенной дислипидемией. Обсуждаются такие патогенетические факторы, как генетически обусловленные дефекты углеводного обмена, приводящие к изменениям чувствительности к инсулину не только в мышечной ткани, но и в самой печени [6]. При ИР в печени происходит переключение процессов метаболизма: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетается. Таким образом, нарушения обмена веществ в печени, также как и в периферических тканях, обусловлены патологическими изменениями в системах транспорта липидов и углеводов, что можно связать с патогенезом атеросклероза и СД 2 типа [7].

Общность патогенеза, тесные ассоциации с другими проявлениями ИР позволяют рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме [8]. Однако, вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР. В печени при НАЖБП нарушается распад инсулина, что может поддерживать гиперинсулинемию. Накопление в печени свободных жирных кислот (СЖК) приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, к нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что поддерживает гипергликемию. Кроме того, при ИР печень переполняется липидами и начинает синтезировать большое количество холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), которые являются короткоживущими и быстро превращаются в длительно живущие липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), последние легко подвергаются различным модификациям, в частности, окисляются под действием свободных радикалов, и являются ведущим фактором развития атеросклероза [9]. При гиперинсулинемии (ГИ) в печени активизируется липаза, которая расщепляет холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Снижение ХС ЛПВП также способствует развитию атеросклероза [10].

Клиническая значимость метаболических нарушений и заболеваний, объединенных рамками синдрома ИР велика. Их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых

заболеваний. В этой связи актуальным является изучение НАЖБП как самостоятельного независимого дополнительного фактора риска развития атеросклероза у лиц без ожирения. Таким образом, печень можно рассматривать не только как орган-мишень при метаболическом синдроме, но и как дополнительный фактор риска развития атеросклероза.

Цель исследования: изучение риска развития атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени при инсулинорезистентности.

Материалы и методы исследования

В исследование включены 100 клинически здоровых пациентов в возрасте от 30 до 55 лет с индексом массы тела (ИМТ) не более 30 кг/м², которые рандомизированы на две группы (сопоставимы по полу и возрасту):

1-я группа – 44 пациента с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП - 27 мужчин (61,4%) и 17 женщин (38,6%);

2-я группа (контрольная) – 56 пациентов - 25 мужчин (44,6%), 31 женщина (55,4%).

Средний возраст пациентов в 1-й и во 2-й группах составил 41,1±2,1 и 37,2±1,9 лет соответственно (p=0,172).

Критериями исключения из исследования являлись клинически значимые сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, заболевания почек и желудочно-кишечного тракта, требующие лекарственной терапии.

При оценке алкогольного анамнеза всех обследованных выявлено, что 58,6% больных употребляли алкоголь в низких дозах. Оценка доз употребления алкоголя проводилась согласно рекомендациям ВОЗ (2000год). Употребление алкоголя свыше 5 лет назад в количестве, превышающем нормы ВОЗ, не было отмечено. По данным анамнеза исключались перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические и лекарственные поражения печени.

Проводили физикальный осмотр пациентов с измерением антропометрических показателей и уровня артериального давления. Определяли показатели углеводного обмена (уровень глюкозы и иммунореактивного инсулина натощак (ИРИ) и на фоне перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы). Наличие ИР устанавливали по уровню ИРИ натощак более 11 мкМЕ/мл и по индексу $HOMA-IR = (\text{инсулин}/\text{глюкоза})/22,5$ более 2,5. Липидный профиль оценивали по показателям общего холестерина (ОХ), ХС ЛПВП, ТГ и коэффициента атерогенности (КА). Пороговые уровни компонентов синдрома ИР устанавливали в соответствии с критериями, предложенными European Group on Insulin Resistance (EGIR, 2002).

Всем пациентам было проведено УЗИ печени с определением косоугольного размера печени (КВР), плотности паренхимы, состояния печеночных желчных протоков и сосудистого рисунка. В данном исследовании диагноз НАЖБП был установлен на основании о результатов лабораторного и ультразвукового исследований, не был подтвержден биопсией. Учитывая, что пациенты изучаемой группы являлись клинически здоровыми и без ожирения, показаний для проведения биопсии печени не было. Чаще всего болезнь выявляли случайно - на основании лабораторных или инструментальных тестов, выполняемых пациентам с метаболическими нарушениями.

Измерение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) общих сонных артерий (ОСА) проводили по стандартной методике. Исследование ОСА проводили по 3 точкам на 1 см ниже уровня бифуркации справа и слева. Вычисляли среднюю ТКИМ ОСА по 6 точкам. Наличие ранних признаков атеросклероза определялось как местное утолщение ТКИМ ОСА более 1,0 мм в любой из точек сонных артерий (ТКИМ ОСА максимальная).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ SPSS версии 11.0. Количественные показатели описывали в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), достоверность различий между группами оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия между качественными показателями оценивали методом χ^2 . Результаты признавали значимыми при уровне вероятности $P \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Наличие жировой инфильтрации паренхимы печени было выявлено у 44 пациентов из 100 обследованных. Отмечалось повышение эхогенности измененной паренхимы печени, сопровождающееся акустическим эффектом ослабления ультразвука в глубоких слоях паренхимы. Структура паренхимы печени оставалась однородной. При этом не нарушалась форма органа, контуры оставались ровными, край острый.

Чаще всего в группе с НАЖБП встречалась диффузная форма жировой инфильтрации – 72,7% случаев, при которой отмечалось равномерное повышение эхогенности над всей поверхностью печени, очаговая форма была выявлена всего у 3 пациентов (6,8%), и локальная форма у 9 человек (20,5%).

При оценке сосудистого рисунка отмечалась «сглаженность» (меньшая отчетливость) сосудистой сети у 18 пациентов (40,9%), обусловленная ухудшением визуализации мелких ветвей печеночных вен, которые не выделяются на фоне высокоэхогенной паренхимы из-за отсутствия четко видимых стенок. Ветви воротной вены во всех случаях визуализировались хорошо, нарушений печеночной гемодинамики не наблюдалось. Применение методики цветового доплеровского исследования не выявляло патологии мелких и средних печеночных вен и воротной вены. Снижение звукопроводимости наблюдалось у 8 пациентов (18,2%).

Наиболее информативным и общепринятым является КВР правой доли печени. В группе с НАЖБП КВР правой доли печени у 12 пациентов (27,3%) превышал пороговые значения и был больше 140 мм.

Клинические проявления НАЖБП были неспецифичны, не выражены, выявлялись только при подробном опросе пациентов и не являлись достоверными, за исключением симптома тяжести в правом подреберье – у 10 пациентов (22,7%) в 1-й и у 3 обследованных 2-й группы (5,4%), $p=0,012$. Периодически возникающее вздутие живота было отмечено у 4 пациентов 1-й группы (9,1%) и 4 – из 2-й (7,1%), $p=0,715$. Непереносимость жирной пищи выявлялась у 34,1% против 23,2% пациентов ($p=0,231$), и астенический синдром – у 8 (15,9%) против 6 (10,7%) обследованных ($p=0,444$).

Также всем пациентам наряду с состоянием печени оценивали состояние желчного пузыря и желчных протоков: при НАЖБП чаще выявляли деформацию желчного пузыря, которая составила 34,1% против 23,2% ($p=0,231$) в контрольной группе: У 10 пациентов с НАЖБП (22,7%) наблюдали «застойный» желчный пузырь в то время, как в контрольной группе данная патология была выявлена у 6 человек – 10,7% ($p=0,107$). Холестероз стенок желчного пузыря выявляли достоверно чаще у пациентов в группе с НАЖБП (во всех случаях наблюдалась диффузная форма), что составило 18 человек – 41%, против 4 человек – 7,1% в контрольной группе ($p=0,001$). Конкременты в полости желчного пузыря выявляли редко в обеих изучаемых группах – всего у 5 пациентов.

В группе пациентов НАЖБП уровень глюкозы крови натощак составил $5,35 \pm 0,07$ против $5,05 \pm 0,07$ ммоль/л ($p=0,006$) в контрольной группе и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы соответственно $5,20 \pm 0,16$ и $4,74 \pm 0,13$ ммоль/л ($p=0,026$). Также наблюдали различия по уровню ИРИ натощак $10,1 \pm 0,71$ мкМЕ/л в 1-й против $5,85 \pm 0,39$

мкМЕ/л ($p < 0,001$) во 2-й группе и после проведения ПГТТ – $24,7 \pm 2,8$ против $17,0 \pm 1,6$ мкМЕ/л ($p = 0,015$) соответственно. Индекс НОМА-IR, характеризующий чувствительность тканей к инсулину, у пациентов с НАЖБП имел достоверно более высокие значения $2,42 \pm 0,19$ по сравнению с $1,34 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) в контрольной группе.

Изменения углеводного обмена (наличие гипергликемии натощак, регуляции обмена глюкозы по критериям ВОЗ, ИР и/или гиперинсулинемии) в группе пациентов НАЖБП составила 45,5% в сравнении с группой контроля 26,8% ($p = 0,010$).

В группе пациентов НАЖБП достоверно чаще отмечали изменения показателей липидного профиля: уровень ОХ составил $5,96 \pm 0,21$ ммоль/л в 1-й группе против $5,11 \pm 0,15$ ммоль/л ($p = 0,001$) во 2-й. Значения ХС ЛПВП в группе с НАЖБП составляли $1,29 \pm 0,04$ ммоль/л, по сравнению с контрольной группой – $1,51 \pm 0,04$ ммоль/л ($p = 0,001$). Достоверно выше оказались показатели ТГ у пациентов НАЖБП: $1,72 \pm 0,20$ против $0,81 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$) и КА, который составил в изучаемой группе $3,76 \pm 0,17$, против $2,46 \pm 0,10$ у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$). В группе пациентов НАЖБП достоверно чаще отмечали изменения показателей липидного обмена, превышающие пороговые уровни по критериям EGIR (2002), 40,9% случаев против 1,8% в контрольной группе.

Учитывая, что КВР печени в обеих группах в среднем не превышал нормативных значений, изучено распределение этого показателя по третилям и его взаимосвязь с клинико-лабораторными факторами, ассоциированными с ИР. С увеличением КВР наблюдали достоверное увеличение уровня ТГ в 1-й группе от $0,81 \pm 0,08$ до $1,90 \pm 0,25$ ммоль/л во 2-й ($p = 0,001$); достоверное снижение показателей ХС ЛПВП от $1,54 \pm 0,29$ до $1,25 \pm 0,31$ ммоль/л у пациентов 1-й и 2-й групп соответственно ($p = 0,001$); достоверное повышение КА от $2,39 \pm 0,14$ до $3,82 \pm 0,21$ ($p = 0,001$).

В 1-й группе уровень глюкозы крови натощак составил $5,02 \pm 0,08$ против $5,37 \pm 0,05$ ммоль/л ($p = 0,035$) во 2-й группе и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы соответственно $4,66 \pm 0,17$ и $5,29 \pm 0,19$ ммоль/л ($p = 0,050$). Отмечалось достоверное повышение показателей ИРИ натощак от $5,42 \pm 0,47$ до $10,76 \pm 0,89$ ммоль/л ($p = 0,001$) и индекса НОМА-IR, характеризующего чувствительность тканей к инсулину, от $1,24 \pm 0,12$ до $2,60 \pm 0,24$ ($p = 0,001$) в 1-й и 2-й группах соответственно.

При анализе функционального состояния печени выявлена достоверное повышение активности трансаминаз и холестаза с увеличением КВР, так АЛТ увеличился от $10,76 \pm 0,89$ Ед/л в первой группе до $45,19 \pm 3,70$ Ед/л в третьей ($p = 0,001$), АСТ от $23,23 \pm 1,37$ до $31,47 \pm 2,30$ Ед/л ($p = 0,031$), ГГТП от $27,60 \pm 3,95$ до $60,09 \pm 10$ Ед/л соответственно ($p = 0,023$). КА плазмы крови у пациентов с НАЖБП в среднем был выше нормы и составил $3,76 \pm 0,17$ против $2,46 \pm 0,10$ в контрольной группе ($p < 0,001$).

Признаки раннего атеросклероза, оцененные по ТКИМ ОСА, достоверно отличались: локальное утолщение ТКИМ ОСА более 1,0 мм наблюдали в 25% случаев среди пациентов НАЖБП против 1,8% в контрольной группе ($p < 0,001$); в 1-й группе пациентов НАЖБП средняя ТКИМ ОСА составила $0,76 \pm 0,02$ против $0,65 \pm 0,01$ мм ($p < 0,001$) во 2-й; максимальная ТКИМ ОСА была $0,87 \pm 0,03$ против $0,73 \pm 0,01$ мм ($p < 0,001$). ТКИМ ОСА мах увеличивалась от $0,73 \pm 0,02$ до $0,89 \pm 0,04$ мм ($p = 0,001$), ТКИМ ОСА общая изменялась от $0,66 \pm 0,15$ до $0,77 \pm 0,17$ мм ($p = 0,001$).

Степень увеличения КВР имела прямую корреляционную зависимость с максимальной величиной ТКИМ ОСА ($R = 0,328$, $p = 0,001$).

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить взаимосвязь между наличием НАЖБП и признаками раннего атеросклероза в рамках синдрома ИР. Являясь одним из проявлений синдрома, НАЖБП становится самосто-

ятельным независимым дополнительным фактором развития раннего атеросклероза, способствует развитию и прогрессированию нарушений углеводного и липидного обмена в организме.

Литература:

1. Драпкина, О.М. Атеросклероз – болезнь печени? / О.М. Драпкина, М. Фадеева // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 10. – С. 4-9.
2. Павленко, О.А. Ожирение как фактор риска неалкогольной жировой болезни печени // Альманах клинической медицины. – 2015. – № S1. – С. 60-66.
3. Пиманов, С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется / С.И. Пиманов // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 2. – С. 92-96.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение рекомендации утверждены XV съездом НОГР в 2015 году / Л.Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 7 (119). – С. 85-96.
5. The NAFLD Index: A Simple and Accurate Screening Tool for the Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / N. Ichino [et al.] // Rinsho Byori. – 2015. – Vol.63, №1. – 32-43.
6. Ранние признаки атеросклероза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г.Д. Фадеев [и др.] // Современная гастроэнтерология. – 2014. – № 4 (78). – С. 32-37.
7. Соколов, Е.И. Диабетическая дислипидемия в патогенезе ишемической болезни сердца / Е.И. Соколов, Н.Б. Перова // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 5. – С. 16-20.
8. Структура поражений печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом / А.Г. Курская [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14, № 1 (73). – С. 34-37.
9. Стаценко М.Е. Жировой гепатоз как фактор сердечно-сосудистого риска / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15, № 10. – С. 135-138.
10. Agrawal, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease – The Clinician’s Perspective / S. Agrawal, A. Duseja // Trop Gastroenterol. – 2014. – Vol. 35, №4. – P. 212-221.