

А.В. Гордиенко, И.И. Жирков, Д.Ю. Сердюков

Состояние липидного обмена и сосудистого русла у военнослужащих-мужчин с начальными стадиями фиброза печени

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Оценены частота нарушений алиментарного статуса, липидного обмена, состояние сердца, структура эндотелия и показатели ригидности крупных артериальных сосудов у военнослужащих-мужчин с жировой дистрофией печени и при ее начальном фиброзе. Выявлено, что распространенность печеночной патологии дисметаболического генеза в этой категории военнослужащих колеблется от 41 до 67%, увеличиваясь при сочетании с субклиническим атеросклерозом. Установлено, что начальные фибротические изменения в печени у военнослужащих-мужчин ассоциированы с более высокой частотой абдоминального ожирения (повышение индекса массы тела и окружности талии), атерогенной дислипидемии и структурными изменениями комплекса интима-медиа общих сонных артерий по типу субклинического атеросклероза. Определено, что нарушение эластичности печени, выявленное при проведении транзитной эластографии, у военнослужащих с начальными стадиями фиброза соответствует его I–II стадиям. У этих же больных выявлено повышение биохимических показателей печеночного цитолиза и холестаза, что в целом может свидетельствовать об активации некрвоспалительных реакций и переходе жирового гепатоза в более тяжелую стадию стеатогепатита. Предложен возможный механизм взаимосвязи абдоминального ожирения, печеночного фиброза и атеросклеротических изменений комплекса интима-медиа эндотелия общих сонных артерий. Установлена роль начальной стадии фиброза при неалкогольной жировой болезни печени в качестве фактора риска прогрессирования печеночной и сердечно-сосудистой патологии у молодых мужчин.

Ключевые слова: эластичность печени, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, дислипидемия, начальный атеросклероз, эластография, военнослужащие-мужчины, ультразвуковое исследование сонных артерий.

Введение. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), по данным Всероссийского эпидемиологического исследования DIREG 1 (2007–2008 гг.), составила от 25 до 35%. Ее прогрессирование в течение 10 лет у 30% пациентов может вести к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Недавно завершившееся исследование DIREG 2 (2013–2014 гг.) продемонстрировало увеличение общей заболеваемости НАЖБП, доля которой составила 37,3% от общероссийской популяции [3]. По данным, полученным нами в период с 2014 по 2017 г. при обследовании военнослужащих-мужчин до 55 лет, распространенность НАЖБП без сердечно-сосудистых заболеваний находилась на уровне 41%, при наличии субклинического атеросклероза – 67% [4]. Заболевание представлено 2 формами: жировой гепатоз (жировая дистрофия печени без воспаления) и неалкогольный стеатогепатит (жировая инфильтрация с морфологическими признаками воспаления). Особого внимания заслуживает доказанная ассоциация НАЖБП с коронарным и церебральным атеросклерозом, а также сахарным диабетом (СД) 2 типа [2, 7, 12]. В ряде отечественных [1, 3] и зарубежных [5, 9, 11] публикаций наличие жировой дистрофии печени и поджелудочной железы в сочетании с абдоминальным ожирением является одним из критериев метаболического синдрома, определяющего высокий риск

сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Клиническая картина НАЖБП скудная и неспецифичная, в связи с чем основную диагностическую ценность представляют результаты визуализирующих методик (ультразвуковое исследование – УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография) и применение панелей комплексов биохимических маркеров. Математическая обработка полученных данных дает представление о возможной некрвоспалительной активности, инсулинорезистентности, стадии фиброза и стеатоза, позволяет провести дифференциальную диагностику между алкогольным и неалкогольным поражением печени [3, 6, 11].

В настоящее время появилась дополнительная возможность неинвазивной оценки степени фиброза и стеатоза печени – определение ее эластичности [8]. Изменение структуры печени за счет увеличения жирового и/или соединительнотканного компонентов повышает ее жесткость, что можно оценить при использовании механоэластографии. Данное исследование уже успешно применяется у пациентов с циррозом печени для контроля эффективности проводимой комплексной терапии, что позволило отказаться от дорогостоящей и инвазивной тонкоигольной аспирационной биопсии. Внедрение этой методики у пациентов с НАЖБП позволит сделать

предварительное заключение о морфологических изменениях печеночной паренхимы, определить стадию заболевания, скорректировать проводимую терапию и дальнейший прогноз.

Цель исследования. Выявить характерные особенности обмена холестерина и состояния системы кровообращения у военнослужащих-мужчин с начальным фиброзом на фоне неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) при проведении углубленного медицинского обследования у 102 военнослужащих-мужчин в возрасте $41 \pm 5,5$ лет были выявлены ультразвуковые и дополнительные признаки НАЖБП. По результатам выполненной транзитной эластографии были сформированы 2 группы: I – 39 мужчин с начальными стадиями фиброза (F1–F2 стадии по критериям международной группы по изучению гепатитов (METAVIR)) в возрасте $40 \pm 6,5$ лет; II группа – 63 человека с нормальной эластичностью печени в возрасте $42,2 \pm 5,3$ лет.

У обследованных оценивались жалобы, наличие в анамнезе гепатобилиарных заболеваний, объективный статус (включая антропометрию – расчет индекса массы тела (ИМТ) и измерение окружности талии (ОТ)). Проводилось биохимическое исследование крови: общий холестерин и липопротеиды низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП), высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГЛ), коэффициент атерогенности (КА), аполипопротеиды A1, B и их соотношение (апо A1, апо B, апо B/апо A1), аспарагиновая (АСТ) и аланиновая аминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ). Для оценки структуры камер и функции сердца определялся индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ), объем левого предсердия (ЛП), систолическая и диастолическая функции. С помощью соответствующих ультразвуковых методов оценивалась толщина комплекса интимамедиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА), а также наличие жировой дистрофии печени. Эластичность паренхимы печени определяли на аппарате «FibroScan 502», ригидность сосудистого русла исследовалась на сфигмографе «VaSera 1500» с расчетом скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), сердечно-лодыжечно-сосудистого (СЛСИ) и лодыжечно-плечевого индексов (ЛПИ). Все обследуемые давали информированное согласие. В исследование не включались пациенты с ассоциированными клиническими состояниями, СД 2 типа, инфекционным поражением печени, болезнями накопления, употребляющие алкоголь в токсических дозах. Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ВМА (протокол № 169 от 22.12.2015 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации [13].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных про-

грамм Statistica 10 for Windows. Оценка соответствия распределения количественных признаков нормальному закону распределения или близкому к нему осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты являлись показателями среднего значения признака (M) и его среднего квадратического отклонения (СКО). При сравнении количественных показателей в группах использовался параметрический t-критерий Стьюдента. Связь между качественными признаками оценивалась с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона.

Результаты и их обсуждение. У большинства обследуемых с НАЖБП отсутствовала ее выраженная клиническая симптоматика (диспептический, болевой абдоминальный синдром), что в целом является характерной чертой начальных стадий этого заболевания. Абдоминальное ожирение как один из факторов риска НАЖБП было более характерно для военнослужащих I группы (50%) при сравнении с мужчинами II группы (33%, $p > 0,05$). У обследуемых с начальным фиброзом печени по сравнению со II группой также отмечалось некоторое недостоверное превышение таких показателей алиментарного статуса, как ИМТ и ОТ ($29,9 \pm 3,6$ кг/м² и 95 ± 11 см; $27,5 \pm 3,6$ кг/м² и $91 \pm 13,5$ см соответственно, $p > 0,05$). Наличие в анамнезе НАЖБП было выявлено у 50 и 33% мужчин I и II групп соответственно ($p > 0,05$). Пониженная физическая активность определялась в группах у 27–28% военнослужащих; недостаточное употребление в пищу сырых овощей и фруктов наблюдалось у 60% мужчин обеих групп. У пациентов с начальными стадиями печеночного фиброза выявлены более высокие значения общего холестерина и его атерогенных фракций (ЛПНП, ТГЛ, ЛПОНП) и КА при сохранении адекватного количества белков-переносчиков (табл. 1).

В целом нарушения липидного спектра были диагностированы у 71% мужчин I группы и 55% военнослужащих II группы ($p > 0,05$). Наиболее частым видом дислипидемии в I группе оказался II B тип по Фредериксону (57%), во II группе – 18% ($\chi^2 = 3,5$; $p = 0,01$); II A тип встречался у 14 и 36% пациентов соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 1
Особенности липидного обмена в группах, M±СКО

Показатель	I группа	II группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±0,7	5,5±0,7	>0,05
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,3	1,6±0,25*	=0,03
ЛПНП, ммоль/л	3,7±0,9	3,4±1,2	>0,05
ЛПОНП, ммоль/л	1,0±0,4	0,65±0,3*	=0,05
ТГЛ, ммоль/л	2,0±0,7	1,3±0,6*	=0,04
КА, у. е.	3,5±1,1	2,7±0,8	>0,05
апо A1, мг/дл	173±57	157±30	>0,05
апо B, мг/дл	127±17	108±20	=0,05
апо B/апо A1	0,85±0,27	0,7±0,26	>0,05

Примечание: * – $p < 0,05$.

По результатам ультразвукового исследования сердца в целом у военнослужащих обеих групп определялась нормальная эхоструктура его камер и удовлетворительные параметры систолической и диастолической функции. Показатели, характеризующие ригидность артериального русла – СРПВ, СЛСИ, ЛПИ, – в выборке находились в пределах референтных интервалов. При начальном фиброзе печени у военнослужащих-мужчин отмечались большие значения ТИМ при сравнении со II группой ($p=0,01$). При этом частота выявляемого субклинического атеросклероза ОСА в I группе составила 65%, а во II группе – 35 % ($\chi^2=2,2$; $p=0,04$), таблица 2.

Таблица 2

Оценка состояния сердца и сосудистого русла в группах, М±СКО

Показатель	I группа	II группа	p
ИММ ЛЖ, г/м ²	105±14	107±14	>0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	22,4±7,8	24,7±5,5	>0,05
ОТС, ед	0,40±0,04	0,39±0,07	>0,05
ФВ, %	65,0±6,6	65,5±5,5	>0,05
Е/А	1,1±0,06	1,2±0,1	>0,05
ТИМ, мм	1,22±0,5	0,78±0,27*	=0,01
ОСА, мм	5,4±0,6	5,2±0,8	>0,05
СРПВ, м/с	7,45±0,5	7,49±0,3	>0,05
СЛСИ, ед	7,5±0,8	7,7±1,1	>0,05
ЛПИ, ед	1,1±0,07	1,1±0,1	>0,05

Примечание: ОТС – относительная толщина стенок, ФВ – фракция выброса ЛЖ, Е/А – диастолическая функция ЛЖ; * – $p<0,01$.

У пациентов с начальным фиброзом печени отмечались несколько больший уровень цитолитической активности (АЛТ; $p=0,03$) и холестатические проявления (ГГТП; $p=0,02$) по сравнению с военнослужащими с нормальной эластичностью печени (табл. 3). Указанные в таблице 3 биохимические изменения в сочетании с данными механоэластографии (рисунок) могли свидетельствовать о переходе НАЖБП у обследуемых I группы в стадию стеатогепатита, развитии некробиотического поражения печеночной паренхимы и ее фиброзированию.

Таким образом, у военнослужащих-мужчин с начальным фиброзом на фоне НАЖБП был выявлен ряд характерных клинических и лабораторно-инструментальных особенностей. Абдоминальное ожирение через активацию адипокинового каскада способствует развитию инсулинорезистентности, в том числе и печеночной. Вследствие этого явления повышается уровень свободных жирных кислот в периферической крови, а их конверсия ведет к увеличению концентрации триглицеридов в кровеносном русле и в

Таблица 3

Биохимические показатели печени в группах, М±СКО

Показатель	I группа	II группа	p
АЛТ, Ед/л	70,5±24	52±15*	=0,03
АСТ, Ед/л	36,2±10,1	22,5±5,3	>0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	15,1±8,5	11,3±4,2	>0,05
ЩФ, ммоль/л	81,0±9,0	91,3±16	>0,05
ГГТП, ммоль/л	72,8±22,4	37,6±6,7*	=0,02

Примечание: * – $p<0,05$.

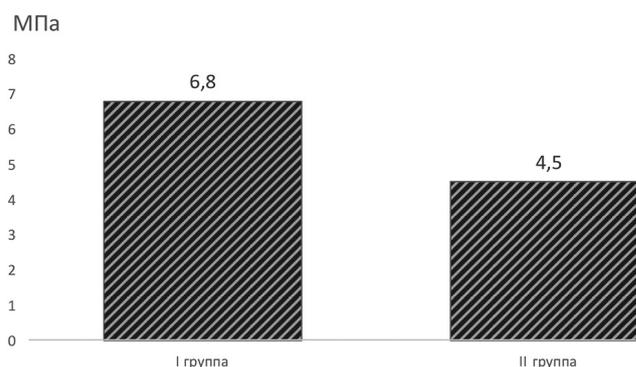


Рис. Оценка упругоэластических свойств печеночной паренхимы в группах

самой печени. Этот факт подтверждается высокой частотой дислипидемии II В типа в I группе и другими атерогенными изменениями липидного спектра [2]. В свою очередь, наличие атерогенной дислипидемии в сочетании с печеночной дисфункцией и инсулинорезистентностью создает все предпосылки для повреждения эндотелия и развития атеросклероза [10]. Взаимодействием этих факторов объясняется практически двукратное превышение частоты начальных атеросклеротических изменений ОСА при начальном фиброзе печени.

Разрастание соединительной ткани в печени наиболее часто является результатом некрвоспалительных реакций [3]. При условии отсутствия вирусной инвазии, болезней накопления, сосудистых аномалий и лекарственного повреждения основной причиной может служить переход НАЖБП от жировой дистрофии (гепатоз) в стадию воспаления (стеатогепатит). Таким образом, нарушение эластичности печени в сочетании с клиническими признаками ожирения, ультразвуковой картиной жировой печеночной дистрофии, а также дислипидемией может рассматриваться в качестве дополнительного критерия стеатогепатита. В свою очередь, фиброз печени метаболической этиологии ассоциирован с начальным атеросклеротическим ремоделированием, что позволяет расценивать его в качестве фактора риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Выводы

1. Нарушение эластичности печени ассоциировано с абдоминальным ожирением, дислипидемией и повреждением сосудистой стенки, что указывает на взаимосвязь и общность данных заболеваний. Наиболее вероятным связующим звеном перечисленных состояний является инсулинорезистентность.

2. Выявление фиброза при неалкогольной жировой болезни печени следует рассматривать в качестве фактора риска прогрессирования как печеночной, так и сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Бацков, С.С. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы как дигестивный маркер метаболического синдрома / С.С. Бацков, Г.А. Пронина, Д.И. Инжеваткин // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – № 4. – С. 50–55.
2. Денисов, Н.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени как новая компонента метаболического синдрома в свете современных методов диагностики / Н.Л. Денисов [и др.] // Вестн. Сев.-Зап. гос. мед. университета им. И.И. Мечникова. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 34–41.
3. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 6. – С. 31–41.
4. Сердюков, Д.Ю. Основные и дополнительные маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний у военнослужащих-мужчин молодого и среднего возраста с начальными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки / Д.Ю. Сердюков // Тихоокеан. мед. журн. – 2017. – № 2. – С. 65–69.
5. Catanzaro, R. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease / R. Catanzaro [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – № 22 (34). – P. 7660–7675.
6. Chalasani, N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the study of liver diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – № 142. – P. 1592–1609.
7. Farca, A.D. Nonalcoholic fatty liver disease, bulb carotid intima-media thickness and obesity phenotypes: results of a prospective observational study / A.D. Farca, C.L. Vonica, A.C. Golea // Med. Ultrason. – 2017. – Vol. 19, № 3. – P. 265–271.
8. Huh, J.H. Obesity is more closely related with hepatic steatosis and fibrosis measured by transient elastography than metabolic health status / J.H. Huh [et al.] // Metabolism. – 2017. – Vol. 66. – P. 23–31.
9. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome // International Diabetes Federation. – Brussels, Belgium. – 2006. – 24 p.
10. Kitade, H. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments / H. Kitade [et al.] // Nutrients. – 2017. – № 9. – P. 2–13.
11. Mikolasevic, I. Nonalcoholic fatty liver disease - a multisystem disease? / I. Mikolasevic [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22, № 43. – P. 9488–9505.
12. Patil, R. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / R. Patil, G.K. Sood // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2017. – № 8 (2). – P. 51–58.
13. WMA Declaration of Helsinki – Ethical principles for research involving human subjects. – Brasil, 2013. – 21 p.

A.V. Gordienko, I.I. Zhirkov, D.Yu. Serdyukov

Lipid status and vascular bloodstream of servicemen with initial liver fibrosis

Abstract. Frequency of violations of nutritional status, lipid metabolism, cardiovascular status and large vessels endothelium changes in servicemen with fatty liver dystrophy and early fibrosis are assessed. It is revealed that the prevalence of hepatic pathology with dysmetabolic aetiology in this category has vary from 41 to 67%, increasing in combination with subclinical atherosclerosis. According to the results of the study, it is found out that the fibrotic changes in the liver of servicemen associated with a higher frequency of abdominal obesity (higher body mass index and waist circumference), dyslipidemia and structural atherogenic changes of common carotid arteries intima-media complex by type of subclinical atherosclerosis. Have been determined that a violation of the liver elasticity revealed during conducting of transient elastography on servicemen with initial fibrosis meets I–II stage. In the same group with biochemical study increased hepatic biochemical parameters of cytolysis and cholestasis that may indicate activation of inflammatory reactions and transition from fatty hepatosis to more severe stage of steatohepatitis are revealed. A possible mechanism of relationship of obesity, liver fibrosis and atherosclerotic changes of endothelium is proposed. A primary role of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for the progression of hepatic and cardiovascular pathology in young men was determined.

Key words: liver elasticity, nonalcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, dyslipidemia, atherosclerosis, elastography, servicemen, ultrasound carotid examination.

Контактный телефон: +7-921-363-86-36; e-mail: serdukovdu@yandex.ru