

УДК: 616.36-003.826-008.9-36

А.К. Журавлева
/Харьковский национальный медицинский университет/

Особенности формирования метаболических нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Резюме

Особенности формирования метаболических нарушений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

А.К. Журавлева

У статті представлено результати обстеження 45 пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з нормальною масою тіла або абдомінальним ожирінням. Встановлено, що перебіг і прогресування НАЖХП асоційовані з порушеннями функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну, найбільш вираженими у пацієнтів з абдомінальним ожирінням. Метаболічні і гемодинамічні порушення у пацієнтів з НАЖХП сприяють ранньому формуванню і розвитку атеросклеротичних порушень, що обумовлено дисліпідемією, інсулінорезистентністю і розвитком системного запалення.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ожиріння, метаболічний синдром

Summary

The Peculiarities Of Metabolic Disorders Formation In Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease

A.K. Zhuravlyova

The article presents the results of examination of 45 patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal body mass and abdominal obesity. It was determined, that the clinical course and progressing of nonalcoholic fatty liver disease is associated with derangements of a functional state of a liver, as well as with disorders of lipid and carbohydrate metabolism, which are the most prominent in patients with abdominal obesity. Metabolic and hemodynamic derangements in patients with nonalcoholic fatty liver disease favor early formation and development of atherosclerotic changes, which are caused by a dyslipidemia, hyperinsulinemia, insulin resistance and development of a system inflammation.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из основных причин нарушения функционального состояния печени в виде хронических синдромов цитолиза и холестаза, не связанных с вирусным, аутоиммунным и алкогольным поражением. По приблизительным оценкам, распространенность НАЖБП колеблется от 10 до 40% в общей популяции. Максимальный риск развития НАЖБП отмечен в группе лиц с метаболическим синдромом (МС) – это пациенты с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гипертриглицеридемией (ГТГ). По данным различных исследований, частота НАЖБП у больных с ожирением и СД 2-го типа варьирует от 70 до 100%. Так, среди лиц с ожирением и СД 2-го типа стеатоз печени обнаруживается у 100% пациентов, у 50% выявляется стеатогепатит, а у 19% – цирроз печени [7]. Несмотря на то, что крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов чаще выявляется при ожирении, у лиц с нормальной массой тела частота НАЖБП составляет от 3 до 27%. Высокий риск прогрессирования течения НАЖБП связан с тем, что заболевание представляет один из компонентов МС, клиническая значимость которого заключается в значительном ускорении

формирования кардиоваскулярной патологии. Кроме этого, НАЖБП приводит к развитию осложнений в виде печеночной недостаточности, кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель работы – изучить особенности метаболических нарушений в печени у пациентов с НАЖБП в зависимости от трофологического статуса.

Материалы и методы исследования

Обследовано 45 пациентов с НАЖБП с нормальной и повышенной массой тела. Первую группу составили 16 человек (10 женщин и 6 мужчин) без абдоминального ожирения (АО), имевших ИМТ < 30 кг/м². Вторую группу составили 29 пациентов с АО (18 женщин и 11 мужчин). Средний возраст больных составил 49,4±4,6 года. Контрольная группа (n=20) была максимально сопоставима по возрасту и полу с обследуемыми больными.

Критериями исключения были пациенты, у которых причиной развития патологии печени являлись инфицирование вирусами

гепатита В и С, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, гемохроматоз, клинически значимое употребление алкоголя (более 20 г в сутки). В исследование не включались пациенты, имеющие следующие заболевания в анамнезе: вторичную форму ожирения, вторичную артериальную гипертензию, гипертоническую болезнь (ГБ) III стадии с артериальной гипертензией (АГ) 3 степени, сердечную недостаточность, сахарный диабет.

Для верификации диагноза НАЖБП и оценки функционального состояния печени использовали биохимические и инструментальные методы исследований. Диагностику МС проводили согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005), Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH-ESC, 2007).

Клиническое обследование пациентов включало анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр и оценку антропометрических показателей – определяли рост, массу тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), рассчитывали соотношение ОТ/ОБ и индекс массы тела (ИМТ).

Для характеристики функционального состояния печени в сыворотке крови определялись: билирубин и его фракции (метод Ендрашика – Клегорна – Гроффа), активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (метод Райтмана – Френзеля), γ -глутаматтранспептидазы (ГГТП) (унифицированная методика с использованием стандартного набора реактивов). Определялось соотношение АсАТ/АлАТ, что является показателем прогрессирования фиброза печени. Для оценки наличия и активности воспалительного процесса в печени определялся уровень С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови биохимическим методом [9]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН) определялась глюкозооксидационным методом, также определялась толерантность к глюкозе [4, 5, 13].

Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХЛПНП) определялись энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов «Human» (Германия). Уровень инсулина в сыворотке крови определялся методом

Таблица 1. Особенности трофологического статуса и клиническая характеристика обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель, ед. измерения	1 группа (n=16)	2 группа (n=29)
Возраст, лет	42,4 \pm 5,4	46,1 \pm 9,4
ИМТ, кг/м ²	24,2 \pm 1,14	36,28 \pm 1,12
Нормальная масса тела	–	24,8 \pm 0,9
1 степень ожирения	–	32,2 \pm 0,7
2 степень ожирения	–	36,1 \pm 0,4
ОТ/ОБ	0,82 \pm 0,04	1,01 \pm 0,03
ОТ, см	82,4 \pm 1,12	106,07 \pm 2,3
ОБ, см	99,95 \pm 1,64	109,02 \pm 3,1
Уровень АД, мм рт.ст.	142,3 \pm 1,02	162,3 \pm 0,08

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер.

Таблица 2. Особенности клинико-биохимических показателей сыворотки крови обследованных пациентов ($M \pm m$)

Показатель, ед. измерения	Контрольная группа (n=20)	Группы пациентов (n=45)	
		I группа (n=16)	II группа (n=29)
Возраст		49,4 \pm 4,6	54,5 \pm 4,5
ИМТ	24,2 \pm 1,14	25,4 \pm 3,2*	36,2 \pm 3,8*#
АСТ, ммоль/л	0,44 \pm 0,03	0,49 \pm 0,4	0,76 \pm 0,6*#
АЛТ, ммоль/л	0,53 \pm 0,07	0,59 \pm 0,4	0,79 \pm 0,6*#
АСТ/АЛТ ммоль/л	0,78 \pm 0,3	0,81 \pm 0,4	0,96 \pm 0,8*
ГГТП, ммоль/л	3,2 \pm 0,1	5,7 \pm 0,4*	6,9 \pm 0,6*#
ТГ, ммоль/л	1,6 \pm 0,4	2,9 \pm 0,3*	3,5 \pm 0,5*#
ОХС, ммоль/л	4,2 \pm 0,8	5,64 \pm 0,3*	6,45 \pm 0,4*#
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31 \pm 0,07	1,04 \pm 0,05*	0,82 \pm 0,04*#
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,15 \pm 0,07	3,74 \pm 0,3*	4,04 \pm 0,2*#
ГКН, ммоль/л	3,86 \pm 0,17	5,7 \pm 0,19	6,28 \pm 1,24*#
HbA _{1c} , %	4,8 \pm 0,06	5,4 \pm 0,4*	5,9 \pm 1,2*#
НОМА-IR	1,6 \pm 1,3	3,5 \pm 0,12*	4,0 \pm 0,16*#
С-РП, мг/л	2,85 \pm 0,21	5,7 \pm 0,29*	6,8 \pm 0,33*#
Инсулин, мкМЕ/мл	5,3 \pm 0,4	5,6 \pm 0,5	6,2 \pm 1,1*#

Примечание: * – $p < 0,05$ – вероятность различий по сравнению с группой контроля; # – $p < 0,05$ – вероятность различий по сравнению с пациентами первой группы; АсАТ – аспартатаминотрансфераза, АлАТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – γ -глутаматтранспептидаза, ТГ – триглицериды, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ГКН – глюкоза крови натощак, HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин, НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности.

твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов DRG (EIA-2935, США). Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью НОМА (homeostasis model assessment) – модели оценки гомеостаза с вычислением индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR).

Исследование гепатобилиарной системы выполнено по стандартной методике (В.В.Митьков, 1996) [10] на ультразвуковой диагностической системе «Philips HDI-11». Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica-6.0 с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Среди больных с АО величина ИМТ ≥ 30 кг/м² определялась у 57%; из них у 37,2% – ожирение 1 степени; у 43,8% – ожирение 2 степени. У половины больных с АО длительность ожирения составила более 7 лет, а у 13,6% – с детского возраста.

Индекс массы тела в среднем составил 24,2 \pm 1,14 у пациентов 1-й группы и 36,28 \pm 1,12 – у пациентов 2-й группы (кг/м²), индекс ОТ/ОБ у пациентов 2-й группы составил – 1,01 \pm 0,03, что свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения. Индекс массы тела у пациентов с АО в 1,5 раза превышал аналогичный показатель у больных без АО ($p < 0,001$), а индекс ОТ/ОБ, в 1,7 раза.

Уровень систолического и диастолического АД у больных с НАЖБП и АО был выше, чем у пациентов с нормальной массой тела и составил 142,3 \pm 1,02 и 162,3 \pm 0,08 соответственно ($p < 0,001$).

Достоверными критериями жировой инфильтрации печени у обследованных пациентов при УЗ-исследовании были гепатомегалия у 94,6% пациентов ($p < 0,001$), среднезернистая трансформация структуры, гиперэхогенность паренхимы и дорзальное затухание эхосигнала, что наблюдалось у 90,3% больных 1-й группы и 94,2% – 2-й группы ($p < 0,001$).

Были проанализированы особенности функционального состояния печени, липидного, углеводного обменов у пациентов с АО и нормальной массой тела (табл. 2). При изучении функционального состояния печени показатели активности АЛАТ, АсАТ и ГТП у пациентов 2-й группы были существенно выше по сравнению с показателями больных 1-й группы и контролем ($p < 0,05$). Причиной этого является, по-видимому, усиление процессов перекисного окисления липидов, происходящих в мембранах гепатоцитов, содержащих жировые вакуоли у пациентов с ожирением. В результате развившегося цитолиза – повышение активности трансаминаз. Соотношение АсАТ/АЛАТ было достоверно выше у пациентов с ожирением ($p < 0,05$). Полученные данные у пациентов с НАЖБП и АО свидетельствуют о высоком риске в отношении прогрессирования течения заболевания и формирования фибротических изменений в печени.

При оценке показателей липидного спектра нарушения липидного обмена достоверно чаще встречались у больных с АО, чем у обследованных без АО (91,4 и 30,0% соответственно; $p < 0,05$). При этом у 70,2% больных с АО была выявлена гиперхолестеринемия, у 20,7% – увеличение уровня ХСЛПНП, а снижение уровня ХСЛПВП – у 33,1% пациентов. Гипертриглицеридемия (ГТГ) выявлялась чаще у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы (35,4 и 10% соответственно; $p < 0,05$).

Уровень триглицеридов в сыворотке крови у пациентов с АО в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышал показатели пациентов 1-й группы и в 2,4 раза – показатели группы контроля ($p < 0,05$). Вероятно, это происходит в связи с развитием так называемого порочного круга, когда жировая печень усиленно синтезирует триглицериды и липопротеиды очень низкой плотности. Из последних, благодаря повышению активности триглицеридсинтетазы и триглицеридлипазы, синтезируются β -липопротеиды [1].

Установлено, что снижение уровня ХСЛПВП у больных с АО наблюдалось значительно чаще, чем в группе сравнения (54,2 и 20,0% соответственно; $p < 0,05$). У пациентов с ожирением отмечался более низкий уровень ХСЛПВП по сравнению со значением этого показателя в группе больных с нормальной массой тела ($p < 0,05$). Уровень ОХС у больных с АО был выше, чем у обследованных в группе сравнения и контрольной группе ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии АО на прогрессирование метаболических нарушений в печени: в печень поступает избыточное количество жиров и углеводов, которые преобразуются в жирные кислоты, являющиеся субстратом для синтеза триглицеридов, которые и накапливаются в гепатоцитах [1, 12].

У больных 2-й группы (28,4% пациентов) имело место достоверное повышение уровня содержания глюкозы сыворотки крови натощак (ГКН) относительно контрольной группы и группы сравнения ($p < 0,05$). Избыточная масса тела является одной из причин развития инсулинорезистентности, в связи с этим тенденцию

к более высокому уровню глюкозы у больных с НАЖБП можно объяснить наличием у них АО.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у пациентов с НАЖБП и АО было выявлено у 9,4% пациентов ($p < 0,05$); у 6,7% пациентов – СД 2-го типа ($p < 0,05$). Встречаемость ГТГ и сниженного уровня ХСЛПВП в группе пациентов с АО возрастала по мере нарастания выраженности нарушений углеводного обмена, что подтверждалось наличием положительной связи между уровнем ГТГ и уровнем инсулина ($r = 0,41$; $p < 0,001$).

Снижение чувствительности тканей к инсулину по критерию НОМА-IR наблюдалось у 95,0% пациентов 2-й группы ($p < 0,05$) и 87,1% больных 1-й группы ($p < 0,05$), показатель НОМА-IR составил $4,6 \pm 2,2$ и $2,7 \pm 1,4$ соответственно ($p < 0,05$). Установлена корреляция уровня инсулинорезистентности с содержанием в сыворотке крови АсАТ ($r = 0,61$; $p < 0,001$), подтверждающая гипотезу о том, что одним из факторов развития и прогрессирования стеатоза печени является инсулинорезистентность. Корреляционный анализ выявил положительную связь между показателем инсулинорезистентности НОМА-IR и ИМТ ($r = 0,44$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,46$; $p < 0,001$), соотношением ОТ/ОБ ($r = 0,37$; $p < 0,001$), уровнем ГТГ ($r = 0,39$; $p < 0,001$). Установленные изменения при НАЖБП и АО дополнительно подчеркивают системность и закономерность метаболических нарушений. При гипергликемии свободные радикалы кислорода образуются непосредственно из глюкозы, что запускает каскад реакций перекисного окисления липидов с развитием гипоксии и приводит к увеличению модифицированной атерогенной фракции липопротеинов, ингибированию ферментативного звена антиоксидантной защиты, что влечет за собой нарушение процессов апоптоза и развитие системных метаболических изменений [8]. Установлено достоверное повышение показателей HbA_{1c} у пациентов с АО, что свидетельствовало о негативном влиянии избыточной массы тела на углеводный обмен ($p < 0,05$).

Концентрация инсулина у пациентов с нормальной массой тела была в пределах физиологической нормы, тогда как у пациентов с АО отмечено достоверное повышение его уровня в сыворотке крови по сравнению с контролем и группой сравнения ($p > 0,05$). Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая усиливает процессы липолиза в жировых депо и выброса в кровоток большого количества свободных жирных кислот, вследствие чего усиливается синтез ГТГ [7].

Уровень СРП в сыворотке крови превышал контрольные значения в обеих группах обследованных больных ($p < 0,05$). Наибольшее повышение (в 2,1 раза) наблюдалось при сочетании НАЖБП и АО ($p < 0,05$) и коррелировало с ИМТ ($r = 0,47$; $p < 0,001$), уровнем ГКН ($r = 0,44$; $p < 0,001$), АЛАТ ($r = 0,49$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,51$; $p < 0,001$), индексом ОТ/ОБ ($r = 0,49$; $p < 0,01$), уровнем ГТГ ($r = 0,37$; $p < 0,04$), инсулина ($r = 0,39$; $p < 0,001$), глюкозы ($r = 0,37$; $p < 0,01$), индексом инсулинорезистентности НОМА-IR ($r = 0,41$; $p < 0,001$). У 55,9% больных с АО концентрация СРП в сыворотке крови превышала 3 мг/л, что свидетельствовало в пользу высокого кардиоваскулярного риска у данной категории пациентов. У больных с АО более высокое содержание СРП в сыворотке крови сопровождалось повышенным уровнем инсулина, ОХС и ХСЛПНП ($p < 0,05$).

Различные компоненты МС выявлены у 91,3% больных с НАЖБП и АО. Чаще всего наблюдалась АГ (78,6%), вторым по частоте компонентом было снижение уровня ХСЛПВП (54,2%), нарушения углеводного обмена встречались у 39,1%, а гипертриглицеридемия – у 35,4% обследованных больных. Наиболее частым клиническим вариантом МС у пациентов с НЖБП была 3-компонентная форма (51,0%). Наиболее частыми были следующие сочетания компонентов: АО, повышенный уровень АД и снижение уровня ХСЛПВП (21,1%); АО, повышенный уровень АД и нарушения углеводного обмена (15,5%), а также сочетание АО с повышенным уровнем АД и триглицеридов (6,8%).

Выводы

Развитие и прогрессирование НАЖБП ассоциировано с нарушением функционального состояния печени, липидного и углеводного обменов, наиболее выраженными у пациентов с абдоминальным ожирением.

Метаболические и гемодинамические нарушения, свойственные абдоминальному ожирению и метаболическому синдрому, способствуют раннему формированию и развитию атеросклеротических изменений, что обусловлено дислипидемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и развитием системного воспаления. При формировании метаболического синдрома у пациентов с НАЖБП абдоминальное ожирение чаще всего ассоциируется с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Список использованной литературы

1. Бабак О.Я. Особливості метаболічних порушень та зміни маркерів фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова і соавт. // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 5 (49). – С. 18–21.
2. Драркина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О.М. Драркина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 77–80.
3. Петрова Ю.Н. Клинико-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом / Ю.Н. Петрова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 6 (12). – С. 42–46.
4. Ткач С.М. Распространенность, течение, диагностика и стратегии лечения неалкогольной жировой болезни печени / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 1–2 (206–207). – С. 63–65.
5. Bugianesi E. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity / E. Bugianesi, U. Pagotto, R. Manini et al. // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – Vol. 90. – P. 3498–3504.
6. Haukeland J.W. Abnormal glucose tolerance is a predictor of steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / J.W. Haukeland, Z. Konopski, P. Linnestad et al. // Scand J Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 1469–1477.
7. Zaczary T. Insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / T. Zaczary, M.D. Bloomgarden // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 28. – P. 1518–1523.
8. Lewis J. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update / J.R. Lewis, S.R. Mohanty // Digestive Diseases and Sciences. – 2010. – Vol. 55. – P. 560–578.
9. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease an increased risk of cardiovascular disease / G. Targher, G. Arcaro // Atherosclerosis. – 2007. – Vol. 191. – P. 235–240.
10. Trombini P. Metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons / P. Trombini, P.A. Ferritin // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 549–552.
11. Yamaguchi K. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis / K. Yamaguchi, L. Yang, S. McCall et al. // Hepatology. – 2007. – Vol. 45. – P. 1366–1374.
12. Zobaiz M. Panel for obesity (relate steatohepatitis (NASH) / M. Zobaiz, M. Jarar Younossi, C. Nugent // Obes. Surg. – 2008. – Vol. 18. – P. 1430–1437.