DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-25-33

Неалкогольная жировая болезнь печени и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с метаболическим синдромом

Джадхав С. Н.[1], Радченко В. Г.[2]

[1] ФГБУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ (191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41)

[2] ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д. 6)

Non-alcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome

S. N. Jadhav[1], V. G. Radchenko[2]

[1] North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation (191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41)

[2] Military Medical Academy named after S. M. Kirov (194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6)

Для цитирования: Джадхав С. Н., Радченко В. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени и диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с метаболическим синдромом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11): 25–33. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-25-33

For citation: Jadhav S. N., Radchenko V. G. Non-alcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11): 25–33. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-25-33

Джадхав Свапнил Нивасрао, аспирант кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Радченко Валерий Григорьевич, д.м.н., профессор 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей)

Swapnil N. Jadhav (M. D. Physician), aspirant Department of internal diseases, clinical pharmacology and nephrology; *ORCID: 0000–0001–5823–7236*

Valery G. Radchenko, Professor of 2nd Therapy department of postgraduate education

✉ *Corresponding author:*
Джадхав Свапнил Нивасрао
Swapnil N. Jadhav
swapjul@hotmail.com

Резюме

Целью исследования явилось определение частоты и характера проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома (МС).

Характеристика больных и методы исследования: Для решения поставленной задачи обследовано 227 больных с МС (130 мужчин и 97 женщин). Исследование включало два этапа. На первом этапе все пациенты с МС разделены на две группы: больные с наличием НАЖБП — 205 человек и 22 — без поражения печени. На следующем этапе выделена группа исследуемых НАЖБП с ДД левого желудочка (n=136) (66.34%) (основная группа) и пациентов с отсутствием ДД (n=69) (33.66%) (группа сравнения).

Результаты исследования: Представлены результаты диагностики, клинико-лабораторных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у 136 больных НАЖБП на фоне метаболического синдрома. Выявлены значимые факторы развития и прогрессирования диастолической дисфункции к которым относится увеличение массы тела и жировой ткани, инсулинорезистентность, дислипидемия, гиперурикемия, активность и стадия поражения печени. По данным структурно-функциональных изменений миокарда установлена роль диастолической дисфункции в развитии хронической сердечной недостаточности у больных НАЖБП с проявлениями метаболического синдрома.

Заключение: Установлено, что развитие диастолической дисфункции левого желудочка у больных НАЖБП обусловлено морфофункциональным состоянием печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), диастолическая дисфункция левого желудочка, системное воспаление, инсулинорезистентность, гиперурикемия

Summary

The purpose of the study was to determine the frequency and nature of manifestations of left ventricular diastolic dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease with the background of metabolic syndrome (MS).

Characteristics of patients and research methods: To solve this problem, 227 patients with MS (130 men and 97 women) were examined. The study was conducted in two phases. At the first stage, all patients with MS are divided into two groups: patients with NAFLD — 205 people and 22 — without liver damage. At the next stage, a group of NAFLD patients with left ventricular DD (n=136) (66.34%) (the main group) and patients with no DD (n=69) (33.66%) (the comparison group) were identified.

Results of the study: the results of diagnostics, clinical and laboratory manifestations of left ventricular diastolic dysfunction in 136 patients with NAFLD on the background of metabolic syndrome are Presented. Significant factors of development and progression of diastolic dysfunction were identified, which include increased body weight and adipose tissue, insulin resistance, dyslipidemia, hyperuricemia, activity and stage of liver damage. According to the data of structural and functional changes in the myocardium, the role of diastolic dysfunction in the development of chronic heart failure in patients with NAFLD with manifestations of metabolic syndrome has been established.

Conclusion: it was Found that the development of left ventricular diastolic dysfunction in patients with NAFLD is due to the morphofunctional state of the liver.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), left ventricular diastolic dysfunction, systemic inflammation, insulin resistance, hyperuricemia

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, возникающее вследствие избыточного накопления жиров (преимущественно триглицеридов) в печени виде стеатоза у лиц, не употребляющих алкоголь в количествах, способных вызвать ее повреждение. В настоящее время НАЖБП самое распространенное заболевание печени, представляющее печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [15, 25]. Основная причина заболеваемости и смертности у больных НАЖБП, обусловлена состоянием печени, в то же время, летальность связана смертностью от сердечно – сосудистых заболеваний, а риск их развития увеличивается по мере прогрессирования поражения печени.

В целом для НАЖБП, характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто в практической деятельности врач сталкивается со случайно обнаруженным синдромом цитолиза, гепатомегалии. В течении НАЖБП выделяют четыре клинико-морфологические формы: стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени. Доказано, что НАЖБП повышает риск возникновения сердечно – сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от других предикторов и проявлений МС [35], что подтверждается несколькими фактами, такими как связь с ожирением, инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией, дислипидемией, диастолической дисфункцией и т.д. Выше перечисление состояния, особенно ожирения, гиперурекемия, диастолическая дисфункция протекают бессимптомно, но оказывают существенное влияние в прогрессировании основного заболевания.

В настоящее время особе место в исследованиях клиницистов и физиологов занимают механизмы развития диастолической дисфункции (ДД) сердца и определения ее роли в возникновении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Диастолическая дисфункция левого желудочка считается маркером сердечной недостаточности. В западной популяции ДД встречается в 4,9% случаев [11]. Если вопросы патогенетических механизмов и клинических проявлений систолической дисфункции (СД) изучены достаточно глубоко, так как она наиболее распространена, то о ДД левого желудочка известно сравнительно немного. ДД – это ремоделирования сердечной механики, и прежде всего, трансмитрального кровотока в ответ на повышение давления наполнения левого желудочка, характеризуется его неспособностью принимать кровь под низким давлением и наполняться без компенсаторного повышения давления в левом предсердии и легочных венах [18]. Развитие ДД завесит от метаболических, наследственных и сосудистых факторов. В клинической практике у таких пациентов отсутствуют клинические симптомы, но в ряде случаев, ДД левого желудочка проявляется неспецифическими жалобами, такими как утомляемость, снижение работоспособности, перебоями в работе сердца, одышкой при интенсивной физической нагрузке, пастозностью нижних конечностей и др. Выделяют три типа (степени) ДДЛЖ – нарушение релаксации, псевдонормальный и рестриктивный тип.

Целью исследования явилось определение частоты и характера проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у больных неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома.

Характеристика больных и методы исследования

Для решения поставленной задачи обследовано 227 больных с МС в возрасте от 20 до 60 лет из которых130 мужчины и 97 женщин. Исследование включало два этапа. На первом этапе все пациенты с МС разделены на две группы: больные с наличием НАЖБП – 205 человек и 22 – без поражения печени.

На следующем этапе выделена группа исследуемых НАЖБП с ДД левого желудочка (n=136) (66.34%) (основная группа) и пациентов с отсутствием ДД (n=69) (33.66%) (группа сравнения). Всем пациентам проведено общеклинические, клинико-биохимические и инструментальные обследования полнота и характер которых регламентировались необходимостью получения научно-аналитической информации. Обследование включало: сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса, лабораторных исследований (клинический анализ крови, АСТ, АЛТ, общий билирубин, ЩФ, ГГТП, общий белок, глюкоза, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), гликированный гемоглобин, фибриноген, СРБ, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, КА, триглицериды, мочевая кислота, цитокины (ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-α), инструментальные (ЭКГ, трансторакальное Эхо-Кг, УЗИ – органов брюшной полости, эластометрия) и морфологическое исследование печени

Результаты исследования

Клинико-демографическая характеристика больных показала, что поражения печени по типу НАЖБП при МС выявлено у 205(90%) пациентов. Частота НАЖБП нарастала при увеличении степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности. Предикторами развития НАЖБП явились тяжесть течения МС, возраст старше 45 лет, ИМТ>30 kg/m2.(рис1). Среди пациентов с НАЖБП стеатоз верифицирован у 82 (40%), стеатогепатит – у 98(47.8%), фиброз – у 20(9.7%), цирроз – у 5(2.4%) больных.

В качестве основных критериев ДД по данным Эхо-Кг использовали отношение Е/А, время замедления раннего трансмитрального потока, продолжительность фазы изоволюметрического расслабления, фракция предсердного наполнения, отношение VTIE/VTIA, отношение S/D и др. [24,26,36]. У пациентов НАЖБП инструментальные признаки ДД левого желудочка выявлены у 136(66,34%) при этом ДД I ст. верифицирована у –36 (26,5%); II ст.-у 86(63,2%); III ст.-у 14(10,3%). Основными клиническими проявлениями у исследуемых с ДД были повышенная утомляемость у 65 (48%), снижение работоспособности у 41 (30%), повышение артериального давления у 13(10%), одышка при усиленной нагрузке у 13(10%) и пастозность нижних конечностей у 3(2%), которые являлись не специфическими для НАЖБП, но характерными для ДД.

У 71 больного (52%) с инструментальными признаками отсутствовали активные либо специфические жалобы, то есть, ДД у больных НАЖБП, в ряде случаев, протекала бессимптомно.

Проявления ДД завесили от степени активности, стадии заболевания и пола исследуемых. У мужчин ДД выявлена у 88 (64.7%) у женщин- у 48 (35,29%). У больных НАЖБП с ДД отмечено повышение ИМТ (34,80±1,120, p<0,05), уровня жировой массы тела по импедансметрии (32,20±1,220, p< 0,05). Следовательно, масса тела и жировой ткани при НАЖБП оказывали влияния на развитие ДД. По данным литературы, среди возможных патогенетических механизмов, объясняющих развитие структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении, предлагаются: гемодинамические нарушения, [19]; генетические механизмы [27]; механическое сдавление миокарда жировым депо окружающих тканей [21]; феномен «липотоксичности», который включает аккумуляцию триглицеридов плазмы в миокарде с развитием миокардиального стеатоза [34]. По мнению Козулиной, Е. А. (2015) жировая ткань выполняет не только эндокринную функцию, но также участвует в развитии инсулинорезистентности и нарушении углеводного обмена, проводит к усугублению течения НАЖБП и развитию ДД [2]. Состояния инсулинорезистентности способствует нарушению энергического метаболизма в кардиомиоцитах, глюкозотоксичности, липотоксичности, митохондриальной дисфункции и диасталической дисфункции сердца. При анализе лабораторных данных у лиц с ДД (табл. 1) выявлено повышение уровня глюкозы (6,5±1,343ммоль, p<0,05), гликированного гемоглобина (5,84±2,31%, p<0,05), индекса HOMA-IR (7,87± 1,78 p<0,05).

Активность НАЖБП оценивали по биохимическим показателям и морфологическим данным. Выявлено повышение активности АЛТ(p<0,05), АСТ(p<0,05), ЩФ(p<0,05), что достоверно отличалось от исследуемых без ДД. Установлена положительная корреляция между показателями биохимической и морфологической степенью

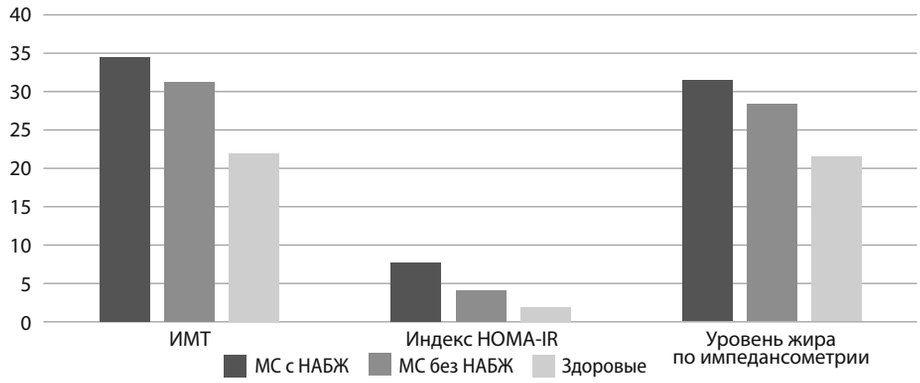


Рисунок 1.
Метаболический синдром с НАЖБП и без НАЖБП (Metabolic Syndrome with and without NAFLD)

Таблица 1.
Лабораторные показатели у больных НАЖБП (Laboratory parameters in patients with NAFLD)

Примечание:
*p<0,05
P-критерий достоверности между группами «здоровые» и «НАЖБП с ДД»*
P1-критерий достоверности между группами «НАЖБП с ДД » и «НАЖБП без ДД»**

Показатели	Здоровые (п=30)	НАЖБП	
		С диастолической дисфункцией (п=136)	Без диастолической дисфункции (п=69)
АЛТ, ед/л	18,2± 0,92	41,93±4,29*	24,78±1,931* **
АСТ, ед/л	14,4± 0,98	32,80±5,241*	16,29±2,234* **
ЩФ, ед/л	41,32± 0,462	142.32±14,2 *	87,16±8,37 * **
ГГТП, ед/л	52,12 ± 0,680	82,22 ± 9,178*	82,53 ± 7,471*
Билирубин общий, мкмоль/л	12,36±0,128	11,51 ± 0,590*	11,43 ±0,456*
Глюкоза, ммоль/л	4,21±0,573	6,5±0,343*	5,5±0,874*
Индекс HOMA-IR	2,5±0,347	7,87± 1,78*	4,07± 0,98* **
Инсулин, мкед/мл	5,631±0,284	16,541± 3,78*	18,324± 2,541*
Глик. Гемоглобин,%	3,81±0,23	5,84±0,81*	4,84±0,78
Креатинин, мкмоль/л	70,781±0,54	76,427±8,42	73,532±7,654
Мочевая кислота ммоль/л	(Мужчин) 220,38±3,3	460,5±23,5 *	378,5±9,23 * **
	(Женщин) 154,31±3,74	420,74±20,56 *	342,74±6,41* **
Белок, г/л	78.85 ±1,101	70,76 ± 4,41	70,82 ± 5,24
общий холестерин, ммоль/л	3,68±0,782	5,99±1,324	5,83 ±1, 163
ЛПНП, ммоль/л	1,31±0,32	3,74±0.98*	3,64±0,96*
ЛПОНП, ммоль/л	0,58±0,068	1,68±0,492*	1,02±0,14*
ЛПВП, ммоль/л	1,24±0,081	0,95±0,021*	1,15±0,01* **
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,037	2,25 ±0,163*	1,68±0,041 * **
КА	2,05±0,34	4,68 ± 0,173 *	4,04 ±0, 222* **
СОЭ, мм/ч	3,0±1,00	15,91±1,824*	8,52±0,25 * **
СРБ, мг/л	0,5±0,002	8,2±1,02*	3,6±0,502* **
ИЛ-1b, пг/мл	2,18±0,72	9.4±2.7*	4,2±1,324* **
ИЛ-6, пг/мл	2,98±0,31	8.1±0.7*	5,9±0.74* **
ФНО-α, пг/мл	3,516±0,13	9,13± 0,78*	6,51± 0,84* **
Фибриногена, мг/л	2,35±0,541	6,2± 1,3*	4,25± 0,245* **

Таблица 2.
Мочевая кислота и показатели Эхо-КГ у больных НАЖБП с диастолической дисфункцией (Uric acid and echocardiography parameters in NAFLD patients with diastolic dysfunction)

Примечание:
(*P<0.05) P-критерий достоверности между группами «повышенный уровень мочевой кислоты» и «нормальный уровень мочевой кислоты»*

Показатели п=136	Межжелудочковая перегородка (мм)	Задняя стенка левого желудочка (мм)	Масса миокарда левого желудочка (г)	Индекс массы миокарда левого желудочка(г/м^2)
Повышенный уровень мочевой кислоты n =136	11,82±1,08*	11,54±1,28*	186,26±26,63*	94,74±22,81*
Нормальный уровень мочевой кислоты п=30	8,08±0,560	9,21±0,310	70,3±5,87	52,16±4,66

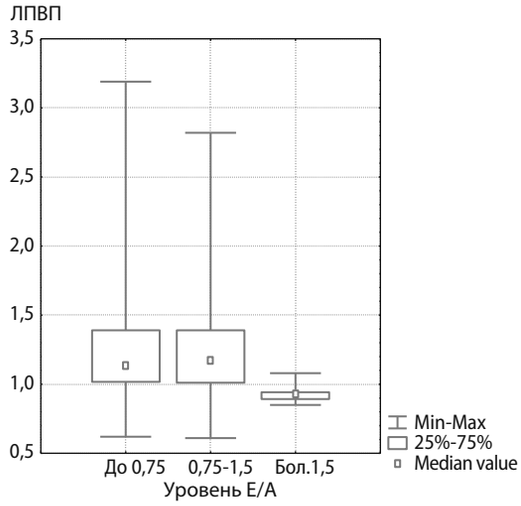
активности (шкала активности НАЖБП) (p <0.05) [10] между активностью ферментов АСТ и индексом HOMA-IR(p<0.05) [20]. Установлена диагностическая значимость отношения АСТ/АЛТ. При отношении АСТ/АЛТ >0.8 частота встречаемости ДД у больных НАЖБП составила 55,20%.

Результаты оценки липидограммы свидетельствовали о достоверном повышении коэффициента атерогенности (КА)(p<0.05), триглицеридов (ТГ) (p<0.05), снижении ЛПВП (p<0.05). Наличие дислипидемии сыворотки крови усугубляло течение НАЖБП, увеличивало частоту ДД.

У больных НАЖБП с ДД наблюдалось повышение уровня мочевой кислоты, протекающее без клинических проявлений. При этом, у исследуемых, не выявлены изменения со стороны почек, проявлений подагры, нарушения диета. Уровень мочевой кислоты у мужчин с ДД составил (460,5±23,5ммоль/л, p<0,05), у женщин – (420,74±20,56ммоль/л, p<0,05).

Доказано, что изменения содержания липидов сыворотки крови и гиперурикемия у больных НАЖБП способствуют развитию хронического системного воспаления[17]. Нами выявлено повышение маркеров воспаления – СРБ (p<0,05), СОЭ (p<0,05), фибриногена (p<0,05), ИЛ-1b (p<0,05), ИЛ-6 (p<0,05), ФНО-α (p<0,05). у больных НАЖБП [3]. На фоне повышения маркеров воспаления наблюдалось усугубление поражения печени и развитие диастолической дисфункции сердца. Известно, что печень способна выступать в качестве органа-мишени системного воспаления и быть источником патогенных медиаторов, способствующих повреждению сердечно – сосудистой системы. Она может усиливать ИР, вызывать атерогенную дислипидемию и выброс множества провоспалительных цитокинов, вазоактивных и тромбогенных молекул, играющих важную роль в патофизиологии ССЗ [12].

При анализе уровня маркеров воспаления у больных НАЖБП с проявлением ДД (таб.1) наблюдалось



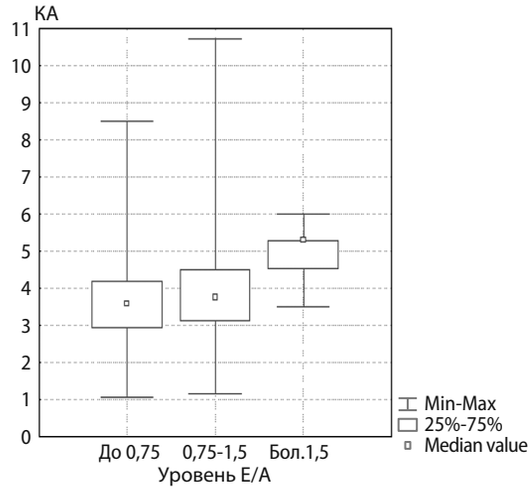


Рисунок 2.
Уровень Е/А и ЛПВП (E/A and HDL levels)

Рисунок 3.
Уровень Е/А и КА (E/A and KA levels)

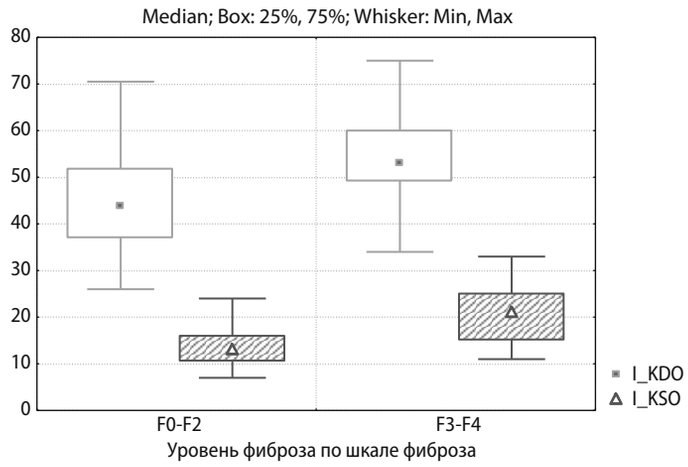


Рисунок 4.
Уровень фиброза по шкале фиброза и ИКДО и ИКСО (Fibrosis level on the fibrosis scale and EDVI and ESVI

достоверное повышение – СРБ ($p<0.05$), СОЭ ($p<0.05$), ИЛ-1b ($p<0.05$), ИЛ-6 ($p<0.05$), ФНО-α ($p<0.05$), фибриногена ($p<0.05$), что существенно отличалось от исследуемых группы сравнения. Хроническое системное воспаления у пациентов с ДД не сопровождалось повышением температуры тела, изменениями со стороны показателей клинического анализа крови.

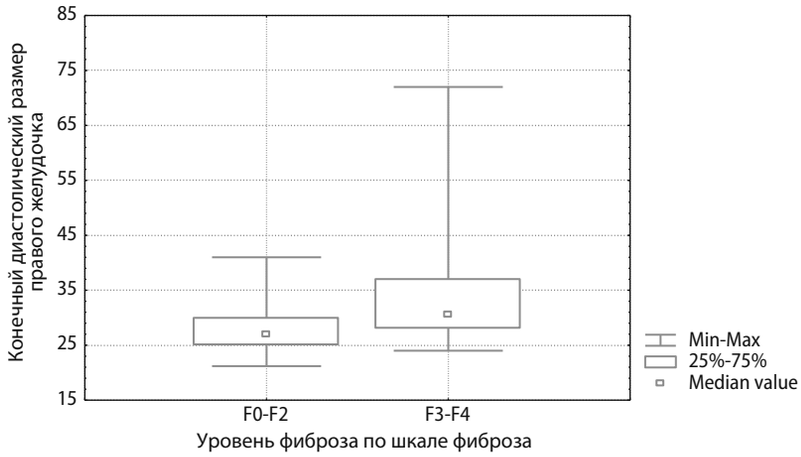
Для верификации стадии фиброза использована шкала (NAFLD fibrosis score). ДД на стадии F0-F2 больных НАЖБП выявлена у 66,93%, а на стадии, F3-F4 – у 78,57%. По данным Tracy P. Torres, E. Patrick Donahue, et al. (2006) развитие печеночного фиброза при НАЖБП, протекает параллельно с активацией кардиального фиброза [33], что ассоциируется с высокой кардиоваскулярной смертностью [37]. Частота диастолической дисфункции сердца зависела от стадии НАЖБП. По мере прогрессирования поражения печени частота верификации ДД увеличивалась. На стадии стеатоза ДД встречалась у 2%, стеаогепатита- у 24%, фиброза- у 41%, на стадии цирроза у 70% пациентов.

Существенные изменения выявлены по данным ЭКГ. У 62% больных с ДД зарегистрированы изменения в виде фибрилляции предсердий, нарушения межжелудочковой, межпредсердной проводимости, неполной блокады левой или правой ножек пучка Гиса. Удлинение интервал QT по Баззету (432±28,62мс, $p<0.05$) наблюдались у мужчин и (445,3±35,19мс, $p<0.05$) – у женщин. Хорошо известно, что удлинение интервала QT сопровождается повышением риска развития злокачественных аритмий и риском внезапной смерти [29, 31].

Установлена связь между повышением уровня печеночных ферментов (АСТ) и риском развития фибрилляции предсердий ($p<0,05$), что согласуется с данными других исследователей[32]. Вполне вероятно, что ДД играет определенную роль в патогенезе ФП, за счет увеличения давления, которое может влиять на рецепторы растяжения в легочных венах

Рисунок 5.
Уровень фиброза по шкале фиброза и размер левого предсердия (Fibrosis level on the fibrosis scale and the size of the left atrium)

Рисунок 6.
Уровень фиброза по шкале фиброза и конечный диастолический размер правого желудочка (Fibrosis level on the fibrosis scale and the final diastolic size of the right ventricle)



и других областях предсердий, а так же путем индукции прямых структурных изменений в миокарде предсердий [28].

При оценке качество жизни по шкале SF-36 установлено снижения физического функционирования у 81.3%, ролевого физического функционирования у 60.8%, общего состояния здоровья у 54% и психологического здоровья у 58.4% пациентов.

Анализ исследуемых без признаков ДД (группа сравнения) показал, что клинические и лабораторные проявления у этой категории лиц изменялись в меньше мере, нежели у пациентов основной группы. Так ИМТ (31,80±1,020, p<0,05), уровень жировой массы тела по импедансметрии (27,20±1,30, p<0,05) достоверно отличались от основной группы. Изменялись характер и частота клинических проявлений. Повышенная утомляемость наблюдалась у 20(28%), снижение работоспособности у 13(20%) пациентов. Достоверно от основной группы (p<0,05) отличались данные лабораторных исследований (табл. 1) – индекс HOMA-IR, активность ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, показатели липидограммы– ЛПВП, КА, ТГ, уровень мочевой кислоты. Установлены различия в показателях системного воспаления – СРБ (p<0,05), СОЭ(p<0,05), ИЛ-1b(p<0,05), ИЛ-6(p<0,05), ФНО-α(p<0,05), фибриногена(p<0,05). По данным ЭКГ нарушения проводимости выявлены у 30,48% пациентов. У больных НАЖБП при отсутствии диастолической дисфункции наблюдалось снижение уровень качество жизни в виде физическое функционирования у 60,6%, ролевого физического е функционирование у 40,3%, общего состояния здоровья у 40% и психологического здоровья у 50,2%.

С целью выявления значимости факторов, влияющих на развития ДД, проведено сопоставление ряда лабораторных и инструментальных показателей. Установлено, что на фоне снижения уровня ЛПВП (рис. 2) и повышения КА (рис. 3) достоверно увеличивался индекс Е/А (более 1,5) (p<0,05) что может свидетельствовать о роли дислипидемии в развитии и прогрессировании диастолической дисфункции сердца.

Установлена зависимость между уровнем мочевой кислоты и структурой миокарда. С увеличением содержания мочевой кислоты наблюдалось достоверное утолщение межжелудочковой перегородки (p=0,01), утолщение задний стенки левого желудочка(p=0,025), увеличение массы миокарда и индекса массы миокарда (p=0,007, p=0,013) (таб. 2). По данным литературы известно, что структурные изменения в левом желудочке могут свидетельствовать о снижении его сократительной способности [5].

Наблюдалось влияние гиперурикемиия на формирования фиброза печени и риска развития ДД. У больных НАЖБП при повышении уровня мочевой кислоты и наличии ДД отношение шансов (ОШ) составило 2,63 (ДИ 95%), а на стадии фиброза – 1,81 (ДИ 95%), то есть гиперурекемия на стадии фиброза печени повышает риск развития диастолической дисфункции сердца. При сопоставлении стадии фиброза (NAFLD fibrosis score). и проявлений ДД по Эхо-КГ выявлено, что на стадии F3-F4 увеличивались индекс конечного диастолического объема (ИКДО) (p=0.04) и индекс конечного систолического объема (ИКСО) (p=0.04)(рис.4). Повышение ИКДО и ИКСО обусловлены конечным диастолическим объемом и систолическим объемом, которые могут быть изменены на фоне диастолического дисфункции сердца. Последствие преднагрузки и постнагрузки могут повышать ретроградное давление, что способствует увлечению размера левого предсердия (P=0.03) (рис 5), а также конченного диастолического размера правого желудочка (P=0.005)(рис. 6). Следовательно, на функцию левого желудочка (ИКДО и ИКСО), а также размер левого предсердия существенное влияние оказывает стадия НАЖБП. Доказано, что изменение ИКДО и ИКСО являются показателями ХСН. Кроме того, увлечение размера левого предсердие служит фактором риска развития нарушения проводимости и развитии аритмии[6]. Таким образом, полученные нами данные указывают на важную роль гиперурекемии в развитии диастолической дисфункции у больных НАЖБП.

Обсуждение

Известно, что НАЖБП независимо от предикторов и проявлений МС, повышает риск сердечно – сосудистых заболеваний, в частности хронический сердечный недостаточности, начальными проявлениями которой является ДД сердца. При обследовании 227 больных МС у 205 выявлена НАЖБП, предикторами развития которой явились тяжесть течения МС, возраст старше 45 лет, ИМТ>30 kg/m2, По данным Эхо-Кг признаки ДД выявлены у 136 больных НАЖБП, при этом у 52% исследуемых отсутствовали ее клинические проявления. Развитие ДД зависело от общей массы и уровня жировой массы тела, биохимической и морфологической активности, стадии заболевания, метаболических нарушений: дислипидемии, углеводного обмена, гиперурекемии и хронического системного воспаления. Обнаружено, что характер структурно – функциональных изменений сердца (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелируют с выраженностью поражения печени по шкале MELD. Fallo F. et al. 2009 [16] установлено, что НАЖБП, влияет на развитие гипертрофии левого желудочка.

Известно, что одним из основных факторов развития диастолической дисфункции сердца является эндотелиальная дисфункция, а также вторичные изменения, такие как периваскулярный и васкулярный фиброз, неоднородная гипертрофии миокардиоцитов, утолщение перегородки и стенки левого желудочка[8]. Важную роль в развитии ДД отводится инсулинорезистентности, которая вместе с ожирение способствует проявлению дислипидемии и гиперурекемии, активации процессов системного воспаления, ренин ангиотензин альдостероновой системы, прогрессированию НАЖБП. Нами установлена роль КА, ЛПВП, показателей биохимической и морфологической активности, мочевой кислоты на прогрессирование НАЖБП, морфофункциональные проявления ДД – утолщение задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, массы миокарда, увлечение размеров левого предсердия, ИКДО, ИКСО, конечный диастолический размер правого желудочка. Таким образом, печень выступает в качестве органа-мишени и быть источником патогенных медиаторов, способствующих повреждению сердечно – сосудистой системы. Она может усиливать ИР, вызывать атерогенную дислипидемию, выброс множества провоспалительных цитокинов, вазоактивных и тромбогенных молекул, играющих важную роль в патофизиологии ССЗ [12].

По мнению большинства исследователей гиперурекемия является патогенным фактором МС [13] в то же время в литературе имеются противоречивые данные о влиянии мочевой кислоты на прогрессирование НАЖБП и развития диастолической дисфункции [4]. Установлена значимость мочевой кислоты в изменении структуры левого желудочка, о чем свидетельствуют отношение шансов (ОШ) – 2,63(ДИ 95%). Высокий уровень мочевой кислоты приводит к повышению воспалительных маркеров, таких как (СРБ, СОЭ, интерлейкин-1b, 6, ФНО-а), развитию воспаления и процессов ремоделирования сердца[7, 23]. Следовательно, повышение мочевой кислоты увеличивает риск развития ДД. Мочевая кислота в сыворотке крови функционально регулирует ксантиноксидазу, являющуюся ключевым ферментом в метаболизме пуринов[22]. Дисбаланс между уровнем мочевой кислоты и формированием ксантиноксидазы проводит к образованию активных форм кислорода, которые являются причиной целого ряда паталогических изменений в миокардиоцитах, гипатоцитах, эндотелии, что способствует развитию структурных изменений в миокарде, развитию диастолической дисфункции и сердечной недостаточности [9].

У пациентов НАЖБП с ДД выявлен ряд клинических и функциональных проявлений существенным образом влияющих на их качество жизни. Полученные данные, указывают на то, что диастолическая дисфункции левого желудочка у больных НАЖБП на фоне МС может явиться предиктором развитие хронической сердечной недостаточности.

Заключение

Результаты исследования свидетельствует о том, что у больных НАЖБП на фоне МС развитие диастолической дисфункции левого желудочка во многом обусловлено морфофункциональным состоянием печени. Диастолическая дисфункция проявляется минимальными клиническими признаками и является предиктором развития хронической сердечной недостаточности, определяющая дальнейшее течение и исход НАЖБП.

Литература | References

1. *Агеев Ф. Т.* Влияние современных медикаментозных средств на течение заболевания, качество жизни и прогноз больных с различными стадиями хронической сердечной недостаточности. / Ф. Т. Агеев // Дисс. .докт. мед. наук. – 1997. – С. 241.

   Ageev F. T. Influence of modern medications on the course of the disease, quality of life and prognosis of patients with various stages of chronic heart failure. Diss. doctor of medical Sciences, 1997, 241 P.

2. *Козулина, Е. А.* Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности у женщин с абдоминальным ожирением в постменопаузальном периоде/ Кандидатская диссертация 2015г

   Kozulina, E. A. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure in women with abdominal obesity in the postmenopausal period/ PhD diss. 2015.

3. *Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В.* Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени./ Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, С. Н. Джадхав, С. И. Ситкин, П. В. Селиверстов// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – т. 165(5) – с. 29–41.

   Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;(5):29–41. (In Russ.) https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41

4. *Пицко, Д. В.* Роль гиперурикемии в прогрессировании и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Д. В. Пицко // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3– № 2. – С. 145–150

   Pitsko, D. V. the Role of hyperuricemia in the progression and pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. Hepatology and gastroenterology. 2019. Vol. 3, No. 2, pp. 145–150.

5. *Тополянская С.В., Вакуленко О. Н., Семашкова А. Е., Купина Л. М., Стрижова Н. В.* Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания в старческом возрасте./ С. В. Тополянская, О. Н. Вакуленко, А. Е. Семашкова, Л. М. Купина, Н. В. Стрижова.// Клин. мед. – 2017. – vol. 95 (5) – P. 457–464.

   Topolyanskaya S. V., Vakulenko O. N., Semashkova A. E., et al. Hyperuricemia and cardiovascular diseases in old age. Klin. med. 2017. vol. 95 (5), pp. 457–464.]

6. *Целуйко В.И., Ашакидзе З. С.* Выявление независимых предикторов рецидива мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий/ В. И. Целуйко, З. С. Ашакидзе // МНС. – 2011. – № 4 (35) – С. 71–74.

   Tseluiko V. I., Vashakidze Z. S. Identification of independent predictors of atrial fibrillation recurrence in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. MNS. 2011. No.4 (35), pp. 71–74.

7. *Alihan O., Tolga S., Fatih T., Erdem Kocak.* Relationship between Serum Uric Acid Levels and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients. Medicina. 2019. vol.55,.600 P.

8. *Antonella Moreo, Giuseppe Ambrosio et.al.* Influence of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Diastolic Function. Circ Cardiovasc Imaging. 2009. Vol.2, pp. 437–443.

9. *Azevedo Paula S., Polegato Bertha F. et. al.* Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. Arqc Bras Cardiol. 2016. vol.106(1), pp. 62–69

10. *Brunt EM, Kleiner DE et. al.* Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinico-pathologic meanings. Hepatology. 2011. vol.53, pp.810–820.

11. *Bouthoorn S., Valstar G. B. et. al.* The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes & Vascular Disease Research. vol.15(6), pp.477–493

12. *Byrne CD, Targher G.* NAFLD: a multisystem disease. J Hepatol. 2015. vol.62(1 Suppl), pp.47–64

13. *Chen et al.* Between hyperuricemia and metabolic syndrome. J Zhejiang Univ Sci B. 2007. vol.8(8), pp.593–598

14. *Chen et al.* Relationship Antonella Moreo, Giuseppe Ambrosio et.al. Influence of Myocardial Fibrosis on Left Ventricular Diastolic Function. CircCardiovascImaging. 2009. Vol.2, pp. 437–443

15. *Demir M, Lang S, Steffen HM.* Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. J DigDis. 2015, vol.16(10), pp.541–57.

16. *Fallo F., Dalla P. A., SoninoN., et al.* Non- alcoholic fatty liver diseases associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. NutrMetabCardiovascDis. 2009. Vol. 19, pp. 646–653

17. *Grassi D., Ferr L. et. al.* Chronic Hyperuricemia, Uric Acid Deposit and Cardiovascular Risk. Current Pharmaceutical Design. 2013. vol.19, pp. 2432–2438

18. *Henein M. et al.* Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behavior and filling. Eur. Heart Journal. 2002. Vol. 23, pp. 162–171.

19. *Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, et al.* Influence of Excess Fat on Cardiac Morphology and Function: Study in Uncomplicated Obesity. Obesity Research. 2002. vol. 10(8), pp.767–73.

20. *Jadhav S.N., Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I.* importance of insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and diastolic dysfunction of the heart. Preventive medicine. 2019, pp .52–59

21. *Lugo M, Putong PB.* Metaplasia. An overview. Arch Pathol Lab Med. 1984. vol.108(3), pp.185–189.

22. *Maiuolo J., Oppedisano F et. al.* Regulation of uric acid metabolism and excretion. International Journal of Cardiology. 2016, vol.213, pp. 8–14.

23. *Muiesan M. L., Agabiti-Rosei C., Paini A., Salvetti M.* Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update. Eur Cardiol. 2016. vol.11(1), pp. 54–59

24. *Nishimura, R. A., Tajik A. J.* Evaluation of Diastolic Filling of left ventricle in health and disease: doppler echocardoigraphy is the clinician's Rosetta Stone.. J Am Coll Cardiol. 1997. vol. 30, pp.8–18

25. *Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssönen K, et al.* Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. Arch Intern Med. 2004 vol.164(14), pp.1546–1551.

26. *Ohno M., Cheng C. P., Little W. C.* Mechanism of Altered Patterns of Left ventricular Filling During the Development of Congestive Heart Failure. Circulation. 1994. V. 89, pp. 2241–2250.

27. *Philip-Couderc P, Pathak A, Smih F, et al.* Uncomplicated human obesity is associated with a specific cardiac transcriptome: involvement of the Wnt pathway. FASEB J. 2004. vol. 18(13), pp.1539–40.

28. *RosenbergM. A., Gottdiener J. S., Heckbert S. R., Mukamal K. J.* Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2012. Vol. 33, pp. 904–912

29. *Sauer A. J., Moss A. J., McNitt S., et al.* Long QT syndrome in adults. J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 49, pp. 329–337.

30. *Swedberg K., Cleland J., Dargie H. et al.* The task force on heart failure of the European society of cardiology. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur. Heart J. 2005. Vol. 26(11), pp. 1115–1140.

31. *Straus S. M., Kors J. A., De Bruin M. L., et al.* Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. J Am Coll Cardiol. 2006. Vol. 47, pp. 362–367

32. *Targher G, Mantovani A, Pichiri I et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes. ClinSci (Lond). 2013. vol.125, pp.301–309

33. *Tracy P. Torres, E. Patrick Donahue, et al.* Glucose Toxicity Is Responsible for the Development of Impaired Regulation of Endogenous Glucose Production and Hepatic Glucokinase in Zucker Diabetic Fatty Rats. Diabetes. 2006. Vol. 55, pp. 2479–2490.

34. *Unger RH.* Lipotoxic diseases. Annu Rev Med. 2002. vol.53, pp. 319–336.

35. *Yamamoto K.* Analysis of left ventricular diastolic function. Heart. 1996. Vol. 75, pp. 27–35.

36. Working Group Report, How to diagnose diastolic heart failure? European study group on diastolic heart failure. Eur. HeartJ. 1998. vol. 19, pp. 990–1003

37. *Donnelly K. L, Smith C. I., Schwarzenberg S. J., et al.* Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Invest. 2005. Vol. 115, pp. 1343–1351.