



УДК: 616.36–003.826–06:616.1

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-38-44>

Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистой патологией по данным аутопсии

Тирикова О. В., Козлова Н. М., Кравченко С. Д., Елисеев С. М., Луненко С. В., Каня О. В., Соколова С. В., Щербатых А. В., Манжаро О. Б.
ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, РФ, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Для цитирования: Тирикова О. В., Козлова Н. М., Кравченко С. Д., Елисеев С. М., Луненко С. В., Каня О. В., Соколова С. В., Щербатых А. В., Манжаро О. Б. Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистой патологией по данным аутопсии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 38–44. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-38-44

✉ Для переписки:

Тирикова

Олеся

Владимировна

otirikova@mail.ru

Тирикова Олеся Владимировна, врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии
Козлова Наталия Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии
Кравченко Софья Дмитриевна, врач-терапевт, ассистент кафедры факультетской терапии
Елисеев Сергей Михайлович, заведующий отделением
Лунёнок Светлана Викторовна, заведующий судебно-гистологическим отделением
Каня Олег Витаславович, начальник Иркутского областного патологоанатомического бюро
Соколова Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии
Щербатых Андрей Викторович, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской хирургии
Манжаро Ольга Борисовна, врач-патологоанатом

Резюме

Цель исследования. Изучить связь между фатальными сердечно-сосудистыми событиями и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) среди населения Иркутской области.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». Объектом исследования являлась медицинская документация — «Акт патологоанатомического вскрытия».

Результаты. Для изучения возможной взаимосвязи проведен ретроспективный анализ результатов 2220 аутопсий, выполненных за 3 года: 2010–2012 гг. в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ИОКБ. Признаки неалкогольной жировой болезни печени по данным морфологического исследования, выявлены в 271 случае.

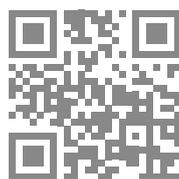
Выводы. 1. У пациентов с НАЖБП масса тела в одинаковой степени может быть нормальной и повышенной. Среди пациентов с повышенной массой тела преобладают женщины. 2. У мужчин имеется умеренная положительная корреляционная связь между толщиной ПЖК и массой печени, у женщин данной связи не выявлено. 3. Морфологически чаще встречается крупнокапельная жировая дистрофия печени. 4. Каждый второй пациент с НАЖБП (49%) умер от ССЗ. Среди погибших достоверно преобладают мужчины. Доминирующей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания (ОИМ), на втором месте — нарушение мозгового кровообращения. Пик смертности приходится на средний и пожилой возраст. 5. Общая летальность от ССЗ за 3 года по данным патологоанатомического отделения Иркутской областной клинической больницы составила 423 случая (19%) (n = 2220). Среди всех смертей от ССЗ у каждого 3-го (133 случая (31,4%)) были выявлены жировые изменения в печени.

Заключение: полученные результаты подтверждают гипотезу о существовании взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ, в основе которой лежат нарушения жирового обмена, развивающиеся в результате нарушения нормальной функции гепатоцитов на фоне их жирового поражения. В соответствии с этим утверждением необходимо задуматься о рассмотрении НАЖБП как компонента метаболического синдрома.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания; сердечно-сосудистый риск; стеатогепатит, стеатоз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: ZLEXXZ





Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease according to autopsy data

O. V. Tirikova, N. M. Kozlova, S. D. Kravchenko, S. M. Eliseev, S. V. Lunenok, O. V. Kanya, S. V. Sokolova, A. V. Shcherbatykh, O. B. Manjaro
Irkutsk State Medical University, 1, st. Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russia

For citation: Tirikova O. V., Kozlova N. M., Kravchenko S. D., Eliseev S. M., Lunenok S. V., Kanya O. V., Sokolova S. V., Shcherbatykh A. V., Manjaro O. B. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease according to autopsy data. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 38–44. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-38-44

✉ *Corresponding*

author:

Olesya V. Tirikova

otirikova@mail.ru

Olesya V. Tirikova, MD, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy

Natalia M. Kozlova, MD, PhD, head of the Department of Faculty Therapy

Sofia D. Kravchenko, MD, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy

Sergey M. Eliseev, MD, deputy chief doctor of the Shelekhov District Hospital

Svetlana V. Lunenok, MD, head of forensic histology department

Oleg V. Kanya, Chief of the Irkutsk Regional Pathological Bureau

Svetlana V. Sokolova, MD, assistant lecturer of the Department

Andrey V. Shcherbatykh, MD, PhD, head of the Department

Olga B. Manjaro, MD, pathologist

Summary

Purpose of the study. To study the relationship between fatal cardiovascular events and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among the population of the Irkutsk region.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medicine. The object of the study was the medical documentation — “The autopsy report”. Results. To study the possible relationship, a retrospective analysis of the results of 2220 autopsies performed over 3 years was carried out: 2010–2012. in the pathological department. Signs of non-alcoholic fatty liver disease according to morphological studies were identified in 271 cases.

Conclusions. 1. In patients with NAFLD, body weight can be equally normal and increased. Among patients with increased body weight, women predominate. 2. In men, there is a moderate positive correlation between the thickness of the subcutaneous fat and the mass of the liver; in women, this connection was not found. 3. Morphologically, coarse fatty degeneration of the liver is more common. 4. Every second patient with NAFLD (49%) died of CVD. Among the dead, men reliably predominate. The dominant cause of death is cardiovascular disease (AMI), followed by impaired cerebral circulation. Mortality peaks in middle and old age. 5. The total mortality from CVD for 3 years according to the pathology department of the Irkutsk Regional Clinical Hospital was 423 cases (19%) (n = 2220). Among all deaths from CVD, one in three (133 cases (31.4%)) had fatty changes in the liver.

Conclusion: the results obtained confirm the hypothesis of the existence of a relationship between NAFLD and CVD, which is based on disorders of fat metabolism that develop as a result of impaired normal function of hepatocytes against the background of their fatty lesions. In accordance with this statement, it is necessary to think about considering NAFLD as a component of metabolic syndrome.

Keywords: Non-alcoholic fatty liver disease; atherosclerosis; cardiovascular disease; cardiovascular risk; steatohepatitis, steatosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется чрезмерным накоплением печеночных липидов, связанным с метаболическими нарушениями при отсутствии чрезмерного потребления алкоголя. Гистологическое поражение НАЖБП можно разделить на изолированный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)

и фиброз с последующим развитием до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1,2,3,4]. НАЖБП все чаще диагностируется во всем мире и считается самой распространенной патологией печени в западных странах. По оценкам, к 2018 году в мире 1,7 млрд человек страдали НАЖБП, что соответствует распространенности заболевания

≈25% [5]. Пациенты с НАЖБП чаще имеют кардио-метаболические факторы риска, включая сахарный диабет, резистентность к инсулину, ожирение, дислипидемию и гипертонию. НАЖБП в настоящее время рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. [4]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет, имеющие признаки метаболического синдрома (МС) [7].

По результатам российского исследования DIREG 1 (2007) распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов составляла 27%, из них у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени [7,8]. Исследование DIREG 2 (2015) показало, что распространенность НАЖБП составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5% [8]. Распространенность жировой болезни печени среди жителей Иркутской области составляет 22,1% и не зависит от пола: у женщин – 21,8%, у мужчин – 22,3% [11].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют наибольшую часть (17,8 млн или 43,3%) смертей, отнесенных к неинфекционным заболеваниям. Несмотря на значительное снижение смертности от ССЗ в большинстве развитых стран за последнее десятилетие, в развивающихся странах число

смертей от ССЗ продолжает быстро расти, что делает ССЗ ведущей и растущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире [6]. Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем стадия фиброза является самым сильным предиктором заболевания [9]. Ряд клинических исследований подтверждают высокий риск развития сердечно-сосудистых событий при НАСГ, в частности при повышении уровня холестерина (ХС) более 8,5 ммоль/л (или выше 330 мг/дл) в 4 раза возрастает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний, при сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – в 9 раз, при наличии гиперхолестеринемии, курения и АГ – в 16 раз [10].

Большинство ретроспективных и проспективных когортных исследований показали, что НАЖБП независимо ассоциируется с повышенной распространенностью ССЗ или событий, связанных с ССЗ, в общей популяции, в пожилом возрасте или у пациентов с метаболическими дисфункциями. Однако эпидемиологические данные о роли НАЖБП как независимого фактора риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний остаются неубедительными, требуются дальнейшие исследования. Таким образом, даже в ближайшие несколько лет НАЖБП будет вносить значительный вклад в общее бремя ССЗ.

Методика исследования

Цель: изучить связь между фатальными сердечно-сосудистыми событиями и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) среди населения Иркутской области.

Задачи:

1. Изучить распространенность НАЖБП среди умершего населения от сердечно-сосудистых событий в Иркутской области, оценить соотношение смертельных сердечно-сосудистых событий среди общего числа смертей;
2. Определить частоту встречаемости НАЖБП в различных возрастных группах, и сравнить ее среди мужчин и женщин;
3. Определить морфологические признаки НАЖБП у исследуемой группы;
4. Оценить массу тела у больных с ЖБП среди мужчин и женщин, провести сравнительную оценку данных показателей.
5. Выявить корреляционную связь между толщиной ПЖК и массой печени при ЖБП у мужчин и женщин

Тип исследования: выдвигающее гипотезу одномоментное пассивное ретроспективное.

Объект исследования: медицинская документация – «Акт патологоанатомического исследования».

Критерии включения: наличие установленного патологоанатомического диагноза НАЖБП, наличие установленного патологоанатомического

диагноза ССЗ, одно из осложнений которой явилось причиной смерти.

Критерии исключения: вирусные гепатиты В и С, туберкулез, сифилис, ВИЧ; у пациентов, получавших химиотерапию и имевших в анамнезе употребление алкоголя, наличие алкогольных стигм.

Для статистического анализа использовалась программа Statistica 13.0 для Windows.

Результаты

Для изучения возможной взаимосвязи проведен ретроспективный анализ результатов 2220 аутопсий, выполненных за 3 года: 2010–2012 гг. в патологоанатомическом отделении ГБУЗ ИОКБ. Признаки неалкогольной жировой болезни печени по данным морфологического исследования, выявлены в 271 случае.

Средний возраст составил 60,7±14,8 года (min 17, max 96, Me 61[53,0;72,0]). Мужчин было 130 (48,0%), 59,9±13,3 лет (min 18, max 92, Me 59[53,0;69,0]). Женщин было 141 (52,0%), средний возраст 61,5±16,1 года (min 17, max 96, Me 62[53,0;73,0]).

Оценка антропометрических особенностей показала следующие результаты: избыточная масса

тела была выявлена в 113 (41,7%) случаях, нормальная в 126 (46,5%), недостаточная в 32 (11,8%) (рис. 1).

Среди лиц с избыточной массой тела преобладали женщины – 74 (65,5%), доля мужчин с ожирением составила 39 (34,5%) ($p=0,001$) (рис. 2).

При проведении корреляционного анализа была выявлена умеренная положительная корреляция между толщиной подкожно жировой клетчатки, измеряемой в области передней брюшной стенки и массой печени ($r=+0,41$; $p<0,05$), у женщин данной корреляции не наблюдалось (рис. 3).

Морфологические признаки НАЖБП: крупнокапельная жировая дистрофия печени выявлена в 179 (66%) случаях, мелкокапельная в 49 (18,1%), смешанная форма в 43 (15,9%) (рис. 4).

ССЗ, как непосредственная причина смерти при НАЖБП были выявлены в 133 случаях, что составило (49,1%): среди мужчин – 74 (55,6%, что статистически достоверно чаще, чем у женщин – 59 (44,4%) ($p=0,001$) (рис. 5 и рис. 6).

Из графика причин смерти видно, что доминирующая причина – это инфаркт миокарда, который у мужчин составляет 27 (21%), а у женщин 17 (12%).

Распределение по возрастным группам умерших от ССЗ: 17–24 лет – 0 (0%), 25–44 лет – 2 (1,8%),

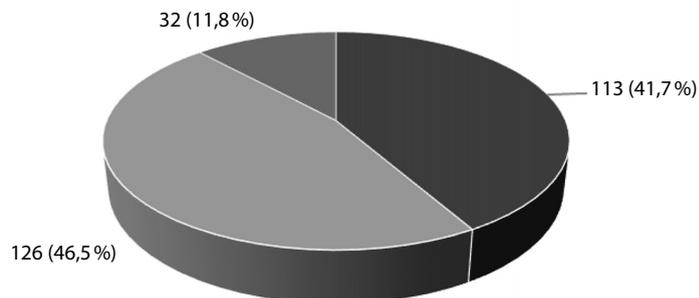
45–59 лет – 41 (39,9%), 60–74 лет – 52 (46,8%), 75–90 лет – 15 (13,5%), >90 лет – 1 (0,9%), пик смертности приходится на средний и пожилой возраст (рис. 7).

Сердечно-сосудистая патология и сахарный диабет 2-го типа, которые встречались у пациентов с НАЖБП ($n=271$): морфологически атеросклероз был выявлен в 176 случаях (64,9%), ИБС в 157 случаях (57,9%), ПИКС – 57 (21%), ОНМК в 19 случаях (7%), Артериальная гипертензия в 189 (69,7%), сахарный диабет 2 типа – 44 (17,1%) (рис. 8).

Чтобы проанализировать смертность от ССЗ у пациентов с НАЖБП более подробно, мы посчитали долю всех умерших от ССЗ, и она составила 423 случая (19%) из общего количества аутопсий ($n=2220$) (рис. 9).

Из них НАЖБ выявлена у 133 человек, что составило 31,4%. В тоже время среди лиц имевших НАЖБ, сердечно-сосудистые заболевания явились причиной смерти 49,1% случаев. Таким образом, можно сделать вывод, что у умерших от ССЗ ($n=423$) у каждого третьего по данным аутопсии с учетом анамнестических данных выявляется НАЖБП. И каждый второй пациент с НАЖБП ($n=271$) умирает от ССЗ, мужчины чаще, чем женщины (рис. 10).

Рисунок 1.
Оценка массы тела исследуемых (%)
Figure 1.
Assessment of body weight of the subjects (%)



■ Избыточная масса тела ■ Нормальная масса тела ■ Недостаточная масса тела

Рисунок 2.
Оценка полового состава у исследуемых с избыточной массой тела (%)
Figure 2.
Assessment of the sexual composition in subjects with excess body weight (%)

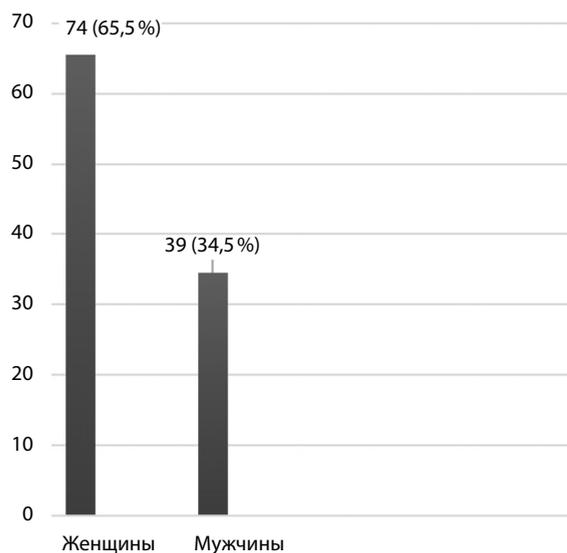


Рисунок 3.
Корреляционный анализ между ПЖК и массой печени у исследуемых

Figure 3.
Correlation analysis between the subcutaneous fat and liver mass in the subjects

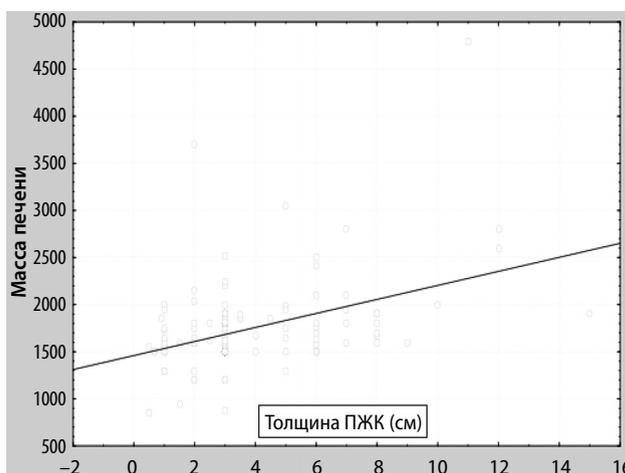


Рисунок 4.
Морфологические признаки НАЖБП

Figure 4.
Morphological features of NAFLD

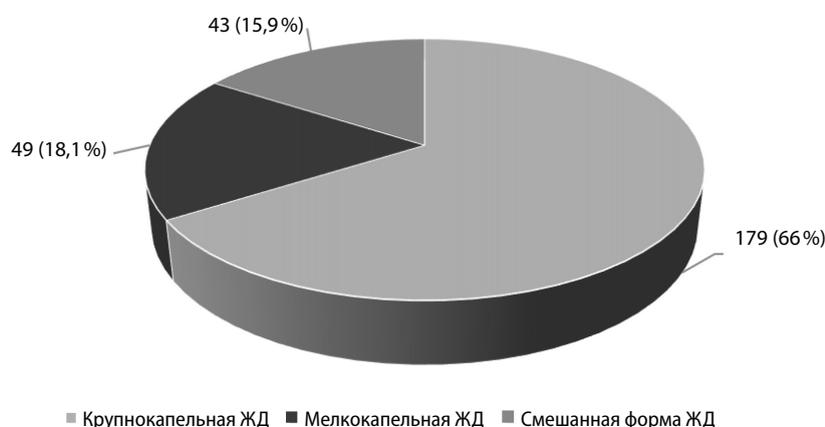


Рисунок 5.

ССЗ, ставшие причиной смерти у женщин
1-другие причины; 2 ишемическая болезнь сердца (без острой причины); 3- острый инфаркт миокарда; 4 – ишемическая болезнь сердца с острой сердечно-сосудистой недостаточностью; 5- острая сердечно-сосудистая недостаточность (без ИБС); 6-инсульт или атака головного мозга (CVA); 7-тромбоэмболия легочной артерии

Figure 5.

CVD that caused death in women.
1-other reasons; 2 coronary heart disease (no acute cause); 3- acute myocardial infarction; 4 – coronary heart disease with acute cardiovascular failure; 5- acute cardiovascular failure (no CHD); 6-stroke or brain attack (CVA); 7-pulmonary embolism

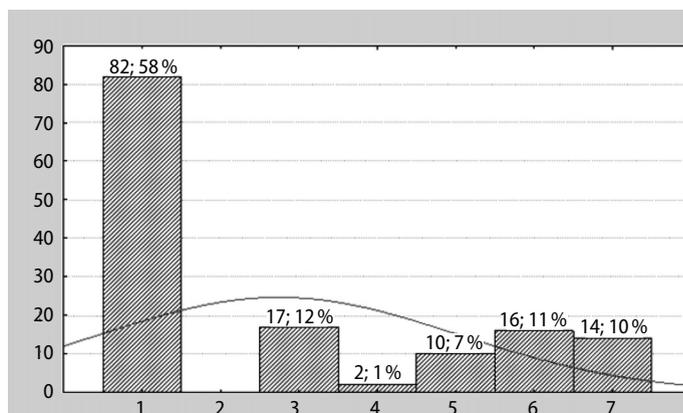


Рисунок 6.

ССЗ, ставшие причиной смерти у мужчин
1-другие причины; 2 ишемическая болезнь сердца (без острой причины); 3- острый инфаркт миокарда; 4 – ишемическая болезнь сердца с острой сердечно-сосудистой недостаточностью; 5- острая сердечно-сосудистая недостаточность (без ИБС); 6-инсульт или атака головного мозга (CVA); 7-тромбоэмболия легочной артерии

Figure 6.

CVD that caused death in men
1-other reasons; 2 coronary heart disease (no acute cause); 3- acute myocardial infarction; 4 – coronary heart disease with acute cardiovascular failure; 5- acute cardiovascular failure (no CHD); 6-stroke or brain attack (CVA); 7-pulmonary embolism

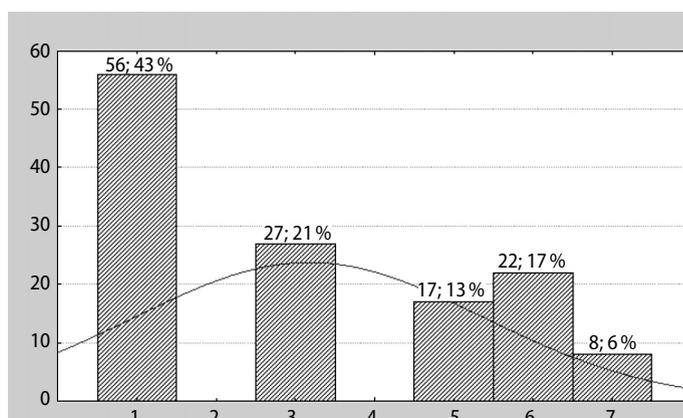


Рисунок 7. Распределение умерших от ССЗ по возрасту
Figure 7. Distribution of deaths from CVD by age

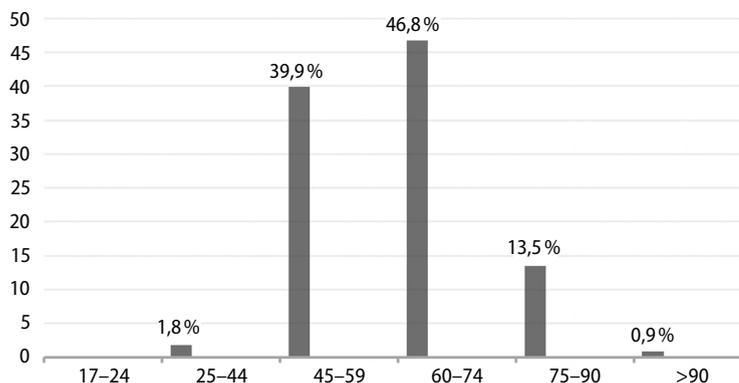


Рисунок 8. Распределение сопутствующей патологии у пациентов с НАЖБП
Figure 8. Distribution of concomitant pathology in patients with NAFLD
 1-vascular atherosclerosis;
 2- coronary artery disease;
 3-postinfarction cardiosclerosis; 4- cerebrovascular accident; 5-arterial hypertension;
 6- type 2 diabetes mellitus

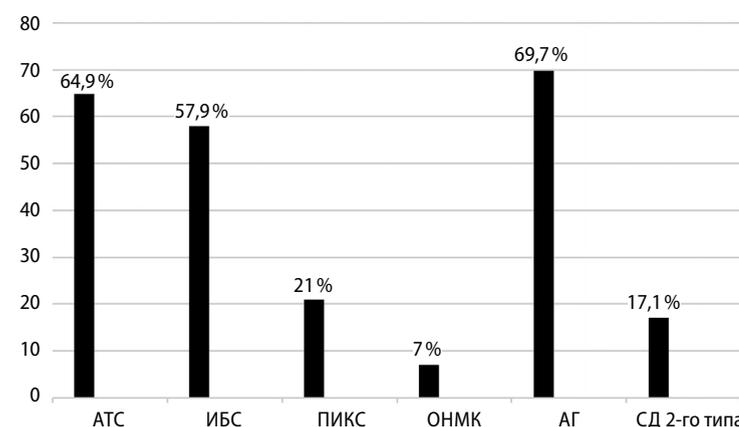


Рисунок 9. Соотношение смертности от ССЗ от общих причин.
Figure 9. The ratio of mortality from CVD from common causes.

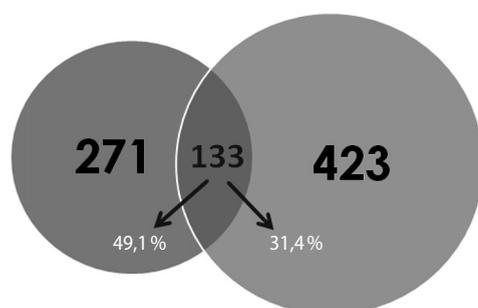
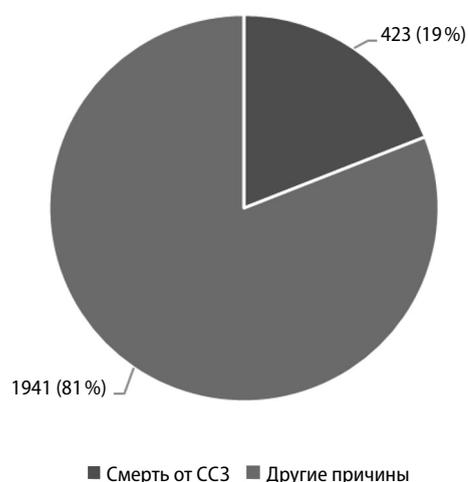


Рисунок 10. Связь между НАЖБП и смертностью от ССЗ
Figure 10. Relationship between NAFLD and CVD mortality



Выводы

1. У пациентов с НАЖБП масса тела в одинаковой степени может быть нормальной и повышенной. Среди пациентов с повышенной массой тела преобладают женщины.
2. У мужчин имеется умеренная положительная корреляционная связь между толщиной ПЖК и массой печени, у женщин данной связи нет.
3. Морфологически чаще встречается крупнокапельная жировая дистрофия печени (66%).
4. Каждый 2-й пациент с НАЖБП (49%) умер от ССЗ. Среди умерших достоверно преобладают мужчины. Доминирующая причина смерти- это ИБС (ОИМ), на втором месте ОНМК. Пик смертности приходится по средний и пожилой возраст.
5. Общая смертность от ССЗ за 3 года по данным патологоанатомического отделения ГБУЗ ИОКБ составила 423 (19%) случая (19%) (n=2220). Среди всех умерших от ССЗ у каждого 3-го 133 случая (31,4%) были выявлены жировые изменения в печени.

Заключение

Полученные результаты подтверждают гипотезу о существовании взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ, в основе которой лежат нарушения жирового обмена, развивающиеся в результате нарушения

нормальной функции гепатоцитов на фоне их жирового поражения. В соответствии с этим утверждением необходимо задуматься о рассмотрении НАЖБП как компонента метаболического синдрома.

Литература | References

1. Bueverov A.O., Maevskaya M. V. Some pathogenetic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2003. No. 3, pp 2–7. (in Russ.)
Буеверов А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
2. Davydova A. V. Nonalcoholic steatohepatitis: current data. *Siberian Medical Journal*. 2006, no. 6, pp. 96–101. (in Russ.)
Давыдова А. В. Неалкогольный стеатогепатит: современные данные // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2006. – № 6. – С. 96–101.
3. Drapkina O.M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *The clinician*. 2007, no.6, pp. 46–50. (in Russ.)
Драпкина О. М., Гацולהва Д. С., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с метаболическим синдромом // Клиницист. – 2007. – № 6. – С. 46–50.
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. doi:10.1002/hep.29367.
5. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019;70(3):531–544. doi:10.1016/j.jhep.2018.10.033.
6. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190): e44] [published correction appears in *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170]. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–1788. doi:10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
7. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341–1350. doi:10.1056/NEJMra0912063.
8. Ivashkin V. T., Mayevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(2):24–42.
9. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z. M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608–612. doi:10.1016/j.jhep.2008.06.018
10. Shalnova S.A., Deev A. D., Oganov R. G. Factors influencing cardiovascular mortality in Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(1):4–9. (In Russ.)
11. Tirikova O. V., Kozlova N. M., Tarasov A. U., Eliseev S. M., Lunenok S. V. Autopsy incidence rate of fatty liver disease in the Irkutsk region. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(4):72–76. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-72-76.
Тирикова О. В., Козлова Н. М., Тарасов А. Ю., Елисеев С. М., Луненок С. В. Частота встречаемости жировой болезни печени в Иркутской области по результатам аутопсий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;176(4): 72–76. doi: 10.31146/1682-8658-ecg- 176-4-72-76