



УДК: 616.36–003.826

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53>

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Акимова В. И., Гумеров Р. Р., Карелина Н. В., Венцак Е. В.

ФГБОУ ВО Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

Для цитирования: Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисеев С. М., Акимова В. И., Гумеров Р. Р., Карелина Н. В., Венцак Е. В. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7): 45–53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53

✉ Для переписки:

Тирикова

Олеся

Владимировна

otirikova@mail.ru

Тирикова Олеся Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии;
Козлова Наталия Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии;
Елисеев Сергей Михайлович, заведующий операционным отделением
Акимова Валентина Ивановна, врач ультразвуковой диагностики
Гумеров Руслан Рифавич, врач ультразвуковой диагностики
Карелина Наталья Владимировна, врач ультразвуковой диагностики
Венцак Елена Владимировна, ассистент кафедры факультетской терапии

Резюме

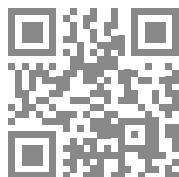
Цель исследования: изучение сосудистой реакции в ответ на проведение пробы реактивной гиперемии у пациентов с НАЖБП и выявление взаимосвязи жирового поражения печени с эндотелиальной дисфункцией.

Методы: Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Иркутская Областная орден «Знак Почета» клиническая больница», АГБУЗ «Ангарская городская клиническая больница № 1» и консультативно-диагностического отделения № 1 ОГБУЗ «Иркутская Областная Инфекционная Клиническая больница». Объект исследования: пациенты с НАЖБП и практически здоровые добровольцы. Всем респондентам для диагностики фиброза печени была выполнена непрямая эластометрия, а для оценки эндотелиальной дисфункции проба реактивной гиперемии (ПРГ) по методике Celermajer [15]. Статистический анализ полученных данных выполняли в программе Statistica 13 for Windows.

Результаты: Исследование проведено в период 2014–2016 гг. Обследовано 64 человека в возрасте от 25 до 64 лет с подтвержденным диагнозом НАЖБП и 23 практически здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет, вошедших в группу клинического сравнения.

Выводы: 1. Фиброзные изменения печени встречались чаще среди лиц средней возрастной группы и были более выражены, чем среди лиц молодого возраста; 2. Выявлена корреляция жирового поражения печени с эндотелиальной дисфункцией — чем больше степень фиброза, тем сильнее патологическая реакция сосудистой стенки; 3. Доказано наличие при стеатозе эндотелиальной дисфункции, а соответственно и риска кардио-васкулярных событий.

EDN: ZQXMMJ



Заключение: полученные результаты указывают на связь патологических процессов: поражения печени при НАЖБП и развития ССЗ.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); фиброз; сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ); стеатогепатит, стеатоз, эндотелиальная дисфункция

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53>

Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease

O. V. Tirikova, N. M. Kozlova, S. M. Eliseev, V. I. Akimova, R. R. Gumerov, N. V. Karelina, E. V. Ventsak

Irkutsk State Medical University, build.1, str. Krasnogo Vosstania, Irkutsk, 664003, Russia

For citation: Tirikova O. V., Kozlova N. M., Eliseev S. M., Akimova V. I., Gumerov R. R., Karelina N. V., Ventsak E. V. Endothelial dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;203(7): 45–53. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-45-53

✉ **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
Sergey M. Eliseev, MD, deputy chief doctor of the Shelekhov District Hospital
Valentina I. Akimova, doctor of ultrasound diagnostics
Ruslan R. Gumerov, doctor of ultrasound diagnostics
Natalia V. Karelina, doctor of ultrasound diagnostics
Elena V. Ventsak, MD, assistant lecturer of the Department of Faculty Therapy

Summary

Purpose of the study: The aim of the study is to study the vascular response in response to a test of reactive hyperemia in patients with NAFLD and to identify the relationship of fatty liver damage with endothelial dysfunction.

Methods: The study was conducted on the basis of the Irkutsk Regional Order of the Badge of Honor Clinical Hospital, the Angarsk City Clinical Hospital No. 1 and the Consultative and Diagnostic Department No. 1 of the Irkutsk Regional Infectious Diseases Clinical Hospital. Object of study: patients with NAFLD and practically healthy volunteers. All respondents underwent indirect elastometry to diagnose liver fibrosis, and to assess endothelial dysfunction, a sample of reactive hyperemia according to the Celermajer method [15]. Statistical analysis of the data obtained was performed in the program Statistica 13 for Windows.

Results: The study was conducted in the period 2014–2016. Examined 64 people aged 25 to 64 years with a confirmed diagnosis of NAFLD and 23 practically healthy volunteers aged 25 to 44 years included in the clinical comparison group.

Conclusions: 1. Fibrous changes in the liver were more common among middle-aged people and were more pronounced than among younger people; 2. The correlation of fatty liver damage with endothelial dysfunction was revealed — the greater the degree of fibrosis, the stronger the pathological reaction of the vascular wall; 3. The presence of endothelial dysfunction in steatosis has been proven, and, accordingly, the risk of cardiovascular events.

Conclusion: the results obtained indicate the connection of pathological processes: liver damage in NAFLD and the development of CVD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); fibrosis; cardiovascular diseases (CVD); steatohepatitis, steatosis, endothelial dysfunction

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

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]. НАЖБП считается самой распространенной патологией печени в западных странах. По некоторым

оценкам, к 2018 году в мире 1,7 млрд человек страдали НАЖБП, что соответствует распространенности заболевания около 25% [3]. В России, согласно исследованию DIREG 2 (2015), НАЖБП выявлена у 37,3% амбулаторных пациентов [4]. Результаты посмертного гистологического исследования печени в Иркутской области показали, что распространенность жирового заболевания печени среди жителей региона составляет 22,1% [5].

Доказано, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни и является

главной причиной повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем предполагается, что стадия фиброза является самым сильным предиктором заболевания [6]. L. A. Adams (2005) и N. Rafiq (2009) в своих исследованиях показали, что среди пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) или циррозом уровень смертности от различных причин был выше, чем среди населения в целом, и наиболее часто сочетался с сердечно-сосудистыми заболеваниями [7, 8].

Патогенез НАЖБП, с одной стороны, и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, с другой, могут иметь общие звенья. Установлено, что нарушение регуляции липидного обмена стимулирует повышенное выделение адипоцитами свободных жирных кислот, которые накапливаются в печени. Являясь реактивными веществами, триглицериды активируют процессы перекисного окисления липидов, что сопровождается высвобождением активных форм кислорода (свободных радикалов). Последние оказывают непосредственное повреждающее действие на гепатоциты. Образующиеся в результате перекисного окисления липидов альдегиды (малондальдегид и 4-гидроксиноненал) могут активировать в печени звездчатые клетки – основные продуценты коллагена. Кроме того, они стимулируют хемотаксис нейтрофилов и вызывают перекрестное связывание цитокератинов и формирование телец Мэллори. В результате запускаются иммунные механизмы воспаления, способствующие трансформации стеатоза в стеатогепатит и фиброз [9]. Помимо этого, свободные радикалы вызывают развитие и эндотелиальной дисфункции, которая является наиболее ранним признаком поражения сосудов. Под эндотелиальной дисфункцией подразумевают дисбаланс между вазодилатирующими и вазоконстрикторными механизмами в сторону последних [10, 11, 12]. Одним из базовых

механизмов развития дисфункции эндотелия (ДЭ) выступает изменение синтеза и высвобождения эндотелиального оксида азота (NO), одного из наиболее значимых регуляторов эндотелиально-вазальной системы. Ведущей причиной дефицита NO считается разрушение или захват NO свободными радикалами. Избыточное образование свободных радикалов, нарушающих эндотелий-зависимое расслабление сосудов и усиливающих сократительные реакции гладкой мышцы, запускается в результате активации химических реакций, в том числе перекисного окисления липидов (ПОЛ). В тоже время образовавшиеся продукты ПОЛ: малондальдегид и 4-гидроксиноненал, запускают образование коллагена, но уже в стенках сосудов [13].

Ряд исследователей предполагают, что наиболее часто заболевания сердечно-сосудистой системы сочетаются с НАСГ чем со стеатозом, поэтому особая роль в патогенезе отводится некровоспалительным изменениям печени, что, по мнению ряда авторов, является основной причиной атерогенеза [7, 8, 14].

Все это закономерно вызывает два ключевых патофизиологических вопроса: во-первых, имея с сердечно-сосудистыми заболеваниями общие факторы риска развивается ли НАЖБП с ними ассоциировано или же способствует развитию и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от этих факторов; во-вторых, увеличивается ли риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стеатозом, либо проатерогенным стимулом является некровоспалительный компонент НАСГ?

Цель: изучение сосудистой реакции в ответ на проведение пробы реактивной гиперемии у пациентов с НАЖБП и выявление взаимосвязи жирового поражения печени с эндотелиальной дисфункцией.

Материалы и методы

Исследование проведено в период 2014–2016 гг. на базе ОГБУЗ «Иркутская Областная ордена «Знак Почета» клиническая больница», АГБУЗ «Ангарская городская клиническая больница № 1» и консультативно-диагностического отделения

№ 1 ОГБУЗ «Иркутская Областная Инфекционная Клиническая больница». Объект исследования: 64 человека в возрасте от 25 до 64 лет с подтвержденным диагнозом НАЖБП, без нарушений углеводного обмена.

Критерии включения в исследуемые группы:

1. Возраст 25–64 года;
2. Признаки жирового поражения печени по данным УЗС;
3. Изменения в биохимических анализах крови характерные для НАЖБП;
4. Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследуемых групп:

1. прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, амиодарон (кордарон), пациенты с вирусным гепатитом В и С и другие конкретные причины жирового гепатоза печени;
2. злоупотребление алкоголем (более 21 дринка в неделю или более 60 г этанола в сутки (1 дринк = 20 г этанола) для мужчин и более 14 дринков в неделю для женщин или более 40 г этанола в сутки [1, 2];
3. заболевания: болезнь Вильсона–Коновалова, гемохроматоз, подагра, гипотиреоз, беременность, нарушение микробиоценоза кишечника, аутоиммунные заболевания печени, врожденная недостаточность α 1-антитрипсина, пациенты на парентеральном питании, голодание, быстрое снижение массы тела, СИБР, воспалительные заболевания кишечника, пациенты после хирургических вмешательств, нарушения углеводного обмена.

Группа клинического сравнения: 23 практически здоровых добровольца в возрасте от 25 до 44 лет.

Критерии включения в группу сравнения:

1. Практически здоровы люди в возрасте 25–44 года;
2. Отсутствие каких-либо клинических или лабораторно-инструментальных признаков поражения печени;
3. Подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика исследуемых групп

Исследование проведено в два этапа. На первом этапе все пациенты были разделены по возрасту на 2 основные группы. Исследуемая группа 1 (ИГ1) – 32 человека в возрасте 25–44 лет (мужчин 11, женщин 21). Средний возраст $36,71 \pm 6,25$ (min 25, max 44, Me 37,0, квартили [31,50; 43,00]). Исследуемая группа 2 (ИГ2) – 32 человека в возрасте 45–64 лет (мужчин 12, женщин 20). Средний возраст $53,84 \pm 3,62$ (min 46, max 59, Me 54,0, квартили [51,00; 56,50]). Группы имели достоверные различия по возрасту $p < 0,05$.

Группа клинического сравнения (ГКС) состояла из 23 здоровых добровольцев в возрасте от 25 до 44 лет (мужчин 10, женщин 13). Средний возраст $35,7 \pm 6,2$ (min 25, max 44, Me 36,0, квартили [31,00; 42,00]). ИГ1 и ГКС сопоставимы по возрасту $p = 0,56$.

На втором этапе все пациенты были разделены на две подгруппы по характеру жирового поражения печени. Подгруппа 1 (ПГ1.1) – включены пациенты из обеих ИГ, имевшие стеатоз (n=35). Средний возраст $45,9 \pm 9,6$; Me=46 [39;54]. Мужчин 11(31%), женщин 24(69%);

Подгруппа 2 (ПГ1.2) – включены пациенты из обеих ИГ имевшие стеатогепатит (n=29). Средний возраст $44,5 \pm 10,5$; Me=44 [37;54]. Мужчин 12(41%), женщин 17(59%). Диагноз НАСГ был поставлен у пациентов с повышенными АЛТ и АСТ, отношение АСТ/АЛТ <1.

Обе группы сопоставимы по полу ($p = 0,7$) и возрасту ($p = 0,35$).

Всем респондентам из исследуемых групп и ГКС для диагностики фиброза печени была выполнена непрямая эластометрия, а для оценки

эндотелиальной дисфункции – проба реактивной гиперемии (ПРГ). Эластометрия проводилась на аппарате FibroScan (Echosens, Франция) по стандартной методике, анализировалось среднее значение показателей эластичности печени, выраженное в килопаскалях (кПа). Для оценки выраженности фиброза печени использовали шкалу «METAVIR». Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали доплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии по методике Celermajer [15] в покое и во время ПРГ (ультразвуковой сканер «Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия). Исходно измеряли диаметр плечевой артерии в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводили ПРГ. Изменения диаметра сосуда оценивали на 60 секунде в процентном отношении к исходной величине. Нормальным значением считали увеличение диаметра плечевой артерии $\geq 10\%$ от исходного уровня. Период восстановления оценивали на 3-ей минуте.

Статистический анализ полученных данных выполняли в программе Statistica 13 for Windows. Данные в группах обрабатывались классическими для медикобиологических работ способами с применением критериев параметрической и непараметрической статистики (t-критерий Стьюдента, U- критерий Манна-Уитни, ϕ -критерий Фишера). Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену. За уровень достоверности принимали $p < 0,05$.

Результаты

При проведении эластометрии было установлено, что 28 человек в обеих ИГ не имели признаков фиброза (F0), у 30 степень фиброза соответствовала стадии F1 и у 6 стадии F2 (Таблица 1). Различия между ИГ недостоверны. Выраженных фиброзных изменений характерных для цирроза печени (F3 и F4) ни в одной ИГ не наблюдалось.

Показатели эластометрии в ГКС находились в пределах нормальных величин у всех 23 добровольцев, что подтверждало отсутствие фиброза. Полученные значения плотности печени в ГКС и обеих исследуемых группах имели статистически значимые различия (Таблица 2).

Было установлено, что в ИГ2, относящейся к средней возрастной группе, фиброзные изменения печени выявлялись достоверно чаще, а стадия фиброза была выше, чем у лиц молодого возраста в ИГ1 ($p < 0,05$).

Распределение пациентов по стадии фиброза F1 и F2 в подгруппах пациентов со стеатозом и сте-

атогепатитом было сопоставимо $p > 0,05$ (Таблица 3). Более чем у половины пациентов со стеатозом (57,1%) фиброз не выявлялся, а среди имевших стеатогепатит фиброз не был обнаружен у 27,6% респондентов – различия достоверны ($p < 0,05$).

Количественные показатели эластометрии указывали на то, что в ПГ1.2 фиброзные изменения были более выражены, чем в ПГ1.1 ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таким образом, было установлено, что фиброзные изменения печени выражены сильнее у пациентов со стеатогепатитом ($p < 0,05$).

При изучении ПРГ патологическая реакция сосудистой стенки обнаружена у 23(71,9%) человек в ИГ1 и у 28(87,5%) в ИГ2 ($p = 0,13$). В ГКС реакция соответствовала нормальным показателям. Результаты представлены в Таблице 5.

Были зафиксированы следующие типы реакции сосудистой стенки: парадоксальная реакция в виде спазма плечевой артерии (ИГ1–5(16%), ИГ2–5(16%)),

Таблица 1	Выраженность фиброзных изменений (METAVIR) в основных исследуемых группах	<table><tr><th>Стадия фиброза</th><th colspan="2">Группа</th><th>Chi-Square</th></tr><tr><td></td><td>ИГ1</td><td>ИГ2</td><td>P</td></tr><tr><td>F0</td><td>18 (56,3%)</td><td>10 (31,3%)</td><td>0,04*</td></tr><tr><td>F1</td><td>12 (37,5%)</td><td>18 (56,3%)</td><td>0,14</td></tr><tr><td>F2</td><td>2 (6,3%)</td><td>4 (12,5%)</td><td>0,43</td></tr></table>				Стадия фиброза	Группа		Chi-Square		ИГ1	ИГ2	P	F0	18 (56,3%)	10 (31,3%)	0,04*	F1	12 (37,5%)	18 (56,3%)	0,14	F2	2 (6,3%)	4 (12,5%)	0,43																																							
Стадия фиброза	Группа		Chi-Square																																																													
	ИГ1	ИГ2	P																																																													
F0	18 (56,3%)	10 (31,3%)	0,04*																																																													
F1	12 (37,5%)	18 (56,3%)	0,14																																																													
F2	2 (6,3%)	4 (12,5%)	0,43																																																													
Table 1	The severity of fibrotic changes (METAVIR) in the main study groups																																																															
Таблица 2	Сравнение результатов эластометрии в основных исследуемых группах	<table><tr><th>группа</th><th colspan="3">Эластичность печени (кПа)</th></tr><tr><td>ГКС</td><td colspan="3">3,1±0,63; Ме=3,1[2,5;3,6]</td></tr><tr><td>ИГ1</td><td colspan="3">5,2±1,3; Ме=5,4 [4,3;6,1]</td></tr><tr><td>ИГ2</td><td colspan="3">6,09±1,35; Ме=6,15[4,8;6,9]</td></tr><tr><td>p1</td><td colspan="3">0,0000001*</td></tr><tr><td>p2</td><td colspan="3">0,009*</td></tr><tr><td>p3</td><td colspan="3">0,0000001*</td></tr></table>				группа	Эластичность печени (кПа)			ГКС	3,1±0,63; Ме=3,1[2,5;3,6]			ИГ1	5,2±1,3; Ме=5,4 [4,3;6,1]			ИГ2	6,09±1,35; Ме=6,15[4,8;6,9]			p1	0,0000001*			p2	0,009*			p3	0,0000001*																																	
группа	Эластичность печени (кПа)																																																															
ГКС	3,1±0,63; Ме=3,1[2,5;3,6]																																																															
ИГ1	5,2±1,3; Ме=5,4 [4,3;6,1]																																																															
ИГ2	6,09±1,35; Ме=6,15[4,8;6,9]																																																															
p1	0,0000001*																																																															
p2	0,009*																																																															
p3	0,0000001*																																																															
Примечание:	p1 – сравнение ГКС с ИГ1; p2 – сравнение ИГ1 с ИГ2; p3 – сравнение ГКС с ИГ2																																																															
Table 2	Comparison of the results of elastometry in the main study groups																																																															
Таблица 3	Выраженность фиброзных изменений (METAVIR) в исследуемых подгруппах	<table><tr><th>Стадия фиброза (METAVIR)</th><th colspan="2">Группа</th><th>Chi-Square</th></tr><tr><td></td><td>ПГ1.1 (n=35)</td><td>ПГ1.2(n=29)</td><td>p</td></tr><tr><td>F0</td><td>20 (57,1%)</td><td>8 (27,6%)</td><td>0,023*</td></tr><tr><td>F1</td><td>13 (37,1%)</td><td>17 (58,6%)</td><td>0,13</td></tr><tr><td>F2</td><td>2 (5,7%)</td><td>4 (13,8%)</td><td>0,39</td></tr></table>				Стадия фиброза (METAVIR)	Группа		Chi-Square		ПГ1.1 (n=35)	ПГ1.2(n=29)	p	F0	20 (57,1%)	8 (27,6%)	0,023*	F1	13 (37,1%)	17 (58,6%)	0,13	F2	2 (5,7%)	4 (13,8%)	0,39																																							
Стадия фиброза (METAVIR)	Группа		Chi-Square																																																													
	ПГ1.1 (n=35)	ПГ1.2(n=29)	p																																																													
F0	20 (57,1%)	8 (27,6%)	0,023*																																																													
F1	13 (37,1%)	17 (58,6%)	0,13																																																													
F2	2 (5,7%)	4 (13,8%)	0,39																																																													
Table 3	The severity of fibrotic changes (METAVIR) in the studied subgroups																																																															
Таблица 4	Сравнение результатов эластометрии в исследуемых подгруппах	<table><tr><th>группа</th><th colspan="3">Эластичность печени (кПа)</th></tr><tr><td>ПГ1.1(n=35)</td><td colspan="3">5,2± 1,57; Ме=5,2 [4,3; 6,2]</td></tr><tr><td>ПГ1.2(n=29)</td><td colspan="3">6,12±1,0; Ме=6,1[5,5; 5,9]</td></tr><tr><td>p</td><td colspan="3">0,0054*</td></tr></table>				группа	Эластичность печени (кПа)			ПГ1.1(n=35)	5,2± 1,57; Ме=5,2 [4,3; 6,2]			ПГ1.2(n=29)	6,12±1,0; Ме=6,1[5,5; 5,9]			p	0,0054*																																													
группа	Эластичность печени (кПа)																																																															
ПГ1.1(n=35)	5,2± 1,57; Ме=5,2 [4,3; 6,2]																																																															
ПГ1.2(n=29)	6,12±1,0; Ме=6,1[5,5; 5,9]																																																															
p	0,0054*																																																															
Table 4	Comparison of the results of elastometry in the studied subgroups																																																															
Таблица 5	Результаты проведения пробы реактивной гиперемии в основных исследуемых группах	<table><tr><th>группа</th><th>d артерии до окклюзии</th><th>d артерии 60 сек. после окклюзии</th><th>d артерии в покое</th><th>САД 1</th><th>ДАД 1</th><th>САД 2</th><th>ДАД 2</th></tr><tr><td>ГКС</td><td>3,6±0,58 Ме=3,6 [3,0; 4,1]</td><td>4,2±0,63 Ме=4,0 [3,3; 5,5]</td><td>3,61±0,6 Ме=3,6 [3,0; 4,1]</td><td>116±7,7 Ме=120 [115; 120]</td><td>75,6±7,2 Ме=80 [70; 80]</td><td>115±7,05 Ме=115 [110; 120]</td><td>75,6±7,3 Ме=80 [70; 80]</td></tr><tr><td>ИГ1</td><td>3,8±0,68 Ме=3,9 [3,25; 4,25]</td><td>4,05±0,69 Ме=4,1 [3,55; 4,4]</td><td>3,8±0,62 Ме=3,9 [3,3; 4,25]</td><td>126±10,2 Ме=130 [120; 140]</td><td>80,6±13,8 Ме=80 [80; 80]</td><td>130,8±12,5 Ме=130 [120; 140]</td><td>82,6±5,3 Ме=80 [80; 80]</td></tr><tr><td>ИГ2</td><td>4,27±0,78 Ме=4,3 [3,5; 4,7]</td><td>4,5±0,96 Ме=4,45 [3,7; 5,0]</td><td>4,31±0,79 Ме=4,25 [3,5; 4,9]</td><td>130±8,3 Ме=130 [122,5; 135]</td><td>81,0±3,3 Ме=80 [80; 80]</td><td>135,3±10,1 Ме=130 [130; 145]</td><td>81,8±4,1 Ме=80 [80; 80]</td></tr><tr><td>p1</td><td>0,4</td><td>0,51</td><td>0,21</td><td>0,00002*</td><td>0,012*</td><td>0,00002*</td><td>0,014*</td></tr><tr><td>p2</td><td>0,017*</td><td>0,062</td><td>0,014*</td><td>0,61</td><td>0,7</td><td>0,05</td><td>0,72</td></tr><tr><td>p3</td><td>0,001*</td><td>0,18</td><td>0,002*</td><td>0,0000*</td><td>0,014*</td><td>0,0000*</td><td>0,002*</td></tr></table>							группа	d артерии до окклюзии	d артерии 60 сек. после окклюзии	d артерии в покое	САД 1	ДАД 1	САД 2	ДАД 2	ГКС	3,6±0,58 Ме=3,6 [3,0; 4,1]	4,2±0,63 Ме=4,0 [3,3; 5,5]	3,61±0,6 Ме=3,6 [3,0; 4,1]	116±7,7 Ме=120 [115; 120]	75,6±7,2 Ме=80 [70; 80]	115±7,05 Ме=115 [110; 120]	75,6±7,3 Ме=80 [70; 80]	ИГ1	3,8±0,68 Ме=3,9 [3,25; 4,25]	4,05±0,69 Ме=4,1 [3,55; 4,4]	3,8±0,62 Ме=3,9 [3,3; 4,25]	126±10,2 Ме=130 [120; 140]	80,6±13,8 Ме=80 [80; 80]	130,8±12,5 Ме=130 [120; 140]	82,6±5,3 Ме=80 [80; 80]	ИГ2	4,27±0,78 Ме=4,3 [3,5; 4,7]	4,5±0,96 Ме=4,45 [3,7; 5,0]	4,31±0,79 Ме=4,25 [3,5; 4,9]	130±8,3 Ме=130 [122,5; 135]	81,0±3,3 Ме=80 [80; 80]	135,3±10,1 Ме=130 [130; 145]	81,8±4,1 Ме=80 [80; 80]	p1	0,4	0,51	0,21	0,00002*	0,012*	0,00002*	0,014*	p2	0,017*	0,062	0,014*	0,61	0,7	0,05	0,72	p3	0,001*	0,18	0,002*	0,0000*	0,014*	0,0000*	0,002*
группа	d артерии до окклюзии	d артерии 60 сек. после окклюзии	d артерии в покое	САД 1	ДАД 1	САД 2	ДАД 2																																																									
ГКС	3,6±0,58 Ме=3,6 [3,0; 4,1]	4,2±0,63 Ме=4,0 [3,3; 5,5]	3,61±0,6 Ме=3,6 [3,0; 4,1]	116±7,7 Ме=120 [115; 120]	75,6±7,2 Ме=80 [70; 80]	115±7,05 Ме=115 [110; 120]	75,6±7,3 Ме=80 [70; 80]																																																									
ИГ1	3,8±0,68 Ме=3,9 [3,25; 4,25]	4,05±0,69 Ме=4,1 [3,55; 4,4]	3,8±0,62 Ме=3,9 [3,3; 4,25]	126±10,2 Ме=130 [120; 140]	80,6±13,8 Ме=80 [80; 80]	130,8±12,5 Ме=130 [120; 140]	82,6±5,3 Ме=80 [80; 80]																																																									
ИГ2	4,27±0,78 Ме=4,3 [3,5; 4,7]	4,5±0,96 Ме=4,45 [3,7; 5,0]	4,31±0,79 Ме=4,25 [3,5; 4,9]	130±8,3 Ме=130 [122,5; 135]	81,0±3,3 Ме=80 [80; 80]	135,3±10,1 Ме=130 [130; 145]	81,8±4,1 Ме=80 [80; 80]																																																									
p1	0,4	0,51	0,21	0,00002*	0,012*	0,00002*	0,014*																																																									
p2	0,017*	0,062	0,014*	0,61	0,7	0,05	0,72																																																									
p3	0,001*	0,18	0,002*	0,0000*	0,014*	0,0000*	0,002*																																																									
Примечание:	p1 – сравнение ГКС и ИГ1; p2 – сравнение ИГ1 и ИГ2; p3 – сравнение ГКС и ИГ2																																																															
Table 5	The results of the reactive hyperemia test in the main study groups																																																															

отсутствие реакции сосудистой стенки (ИГ1–1(3%), ИГ2–2(6%)), недостаточная дилатация (ИГ1–16(50%), ИГ2–22(69%)), нормальная реакция ИГ1–10(31%), ИГ2–3(9%)). В ГКС патологической реакции не зафиксировано.

САД и ДАД у всех исследуемых находилось в пределах нормальных величин, однако, в обеих ИГ было выше, чем в ГКС (p<0,05). По нашему мнению, это может указывать на то, что пациенты страдающие НАЖБП имеют склонность к артериальной гипертензии.

Как видно из таблицы 5, абсолютные цифры диаметра плечевой артерии имели статистически

значимые отличия при сравнении как ИГ1 и ИГ2, так и ИГ2 и ГКС, в тоже время при сравнении ИГ1 и ГКС таковые отсутствовали. Однако, сравнив величину прироста диаметра сосуда в процентном отношении к исходному, мы обнаружили значимые отличия между ГКС и обеими исследуемыми группами (p<0,05) (Таблица 6).

Основываясь на представленных выше результатах можно утверждать, что имеется определенная связь между НАЖБП и развитием эндотелиальной дисфункции.

Для подтверждения этой гипотезы мы провели корреляционный анализ показателей эластометрии

Таблица 6
Сравнение изменения диаметра плечевой артерии в ответ на пробу реактивной гиперемии по отношению к исходному (%) в основных исследуемых группах
Примечание: р1 – сравнение ГКС с ИГ1; р2 – сравнение ИГ1 с ИГ2; р3 – сравнение ГКС с ИГ2

Table 6
Comparison of the change in the diameter of the brachial artery in response to the reactive hyperemia test in relation to the initial (%) in the main study groups

Группа	Изменение диаметра плечевой артерии (%)
ГКС (n=23)	16,7±3,1; Me=16 [14,3; 19,3]
ИГ1 (n=32)	7,6± 7,9; Me=7 [5,0; 12,7]
ИГ2 (n=32)	4,7± 6,2; Me=5,0 [2,4; 7]
p1	0,00002*
p2	0,077
p3	0,000001*

Рисунок 1.
Корреляция эластичности печени с реакцией сосудистой стенки в основных исследуемых группах
Figure 1.
Correlation of liver elasticity with the reaction of the vascular wall in the main study groups

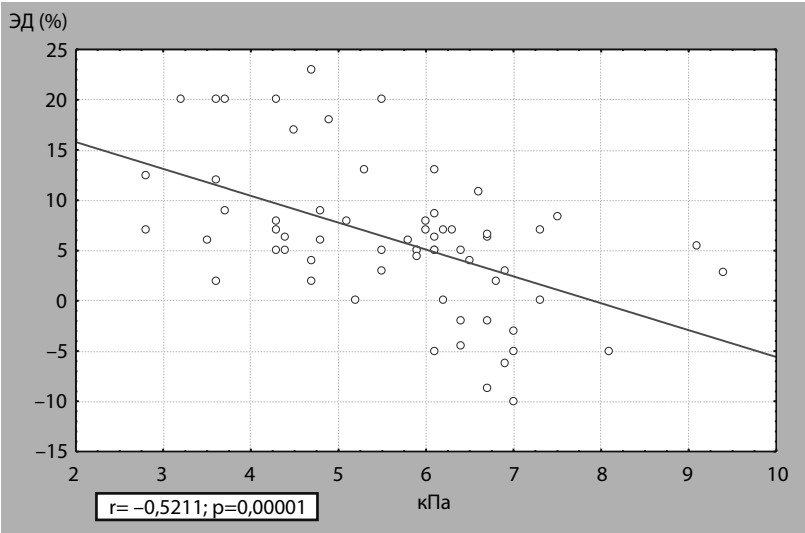


Таблица 7
Результаты проведения пробы реактивной гиперемии в исследуемых подгруппах
Примечание: р – сравнение ПГ1.1 с ПГ1.2
Table 7
The results of the reactive hyperemia test in the studied subgroups

группа	d до окклюзии	d после окклюзии	d в покое	САД 1	ДАД 1	САД 2	ДАД 2
ПГ1.1	4,06±0,83 Me=4,0 [3,5; 4,6]	4,3±0,89 Me=4,2 [3,6; 4,8]	4,05±0,76 Me=4,1 [3,4; 4,6]	129,1±9,4 Me=130 [120; 140]	81,4±4,2 Me=80 [80; 80]	134,5±11,7 Me=130 [125; 145]	81,05±3,3 Me=80 [80; 80]
ПГ1.2	4,0±0,69 Me=4,0 [3,5; 4,4]	4,22±0,83 Me=4,2 [3,8; 4,7]	4,07±0,75 Me=4,2 [3,5; 4,5]	130,4±9,1 Me=130 [125; 135]	79,5±14,1 Me=80 [80; 80]	138,8±11,3 Me=130 [120; 140]	82,7±5,9 Me=80 [80; 80]
p	0,97	0,87	0,76	0,7	0,9	0,3	0,05

Таблица 8
Сравнение частоты выявления эндотелиальной дисфункции в исследуемых подгруппах
Table 8
Comparison of the frequency of detection of endothelial dysfunction in the studied subgroups

Эндотелиальная дисфункция	Группа		Chi-Square p
	ПГ1.1(n=35)	ПГ1.2(n=29)	
имеется	27 (77,1%)	24 (82,8%)	0,75
отсутствует	8 (22,9%)	5 (17,2%)	0,57

Таблица 9
Сравнение изменения диаметра плечевой артерии в ответ на пробу реактивной гиперемии по отношению к исходному (%) в исследуемых подгруппах
Table 9
Comparison of changes in the diameter of the brachial artery in response to a test of reactive hyperemia in relation to the initial (%) in the studied subgroups

группа	Реакция плечевой артерии (%)
ПГ1.1(n=35)	6,8± 5,8; Me=6,0 [4,0; 9,0]
ПГ1.2(n=29)	5,0± 8,5; Me=5,0 [-2,0; 8,3]
p	0,41

с реакцией сосудистой стенки в ответ на раздражение. В результате была установлена умеренная отрицательная связь между выраженностью эндотелиальной дисфункции, и показателями эластичности печени (кПА) ($r = -0,52$, $p < 0,05$) у пациентов с НАЖБП (рисунок 1).

Результаты измерений диаметра плечевой артерии и уровней артериального давления во время проведения пробы реактивной гиперемии у исследуемых в подгруппах ПГ1.1 и ПГ1.2 представлены в Таблице 7.

Различия величины диаметра плечевой артерии и уровня артериального давления в сравниваемых подгруппах ПГ1.1 и ПГ1.2 не обнаружено ($p > 0,05$).

Эндотелиальная дисфункция в исследуемых подгруппах выявлена в 27(77%) и 24(83%) случаях соответственно, различия недостоверны ($p > 0,05$) (Таблица 8).

Изменения диаметра плечевой артерии (%) в обеих исследуемых подгруппах были сопоставимы (Таблица 9).

Изучив вид патологической реакции в исследуемых подгруппах, выявлено, что среди пациентов со стеатогепатитом (ПГ1.2) чаще отмечался спазм сосуда ($p = 0,017^*$). (Рисунок 2).

Корреляционный анализ выявил умеренную отрицательную взаимосвязь эндотелиальной

дисфункции с показателями эластичности печени при стеатозе ($r = -0,44$, $p < 0,05$) (Рисунок 3) и при стеатогепатите ($r = -0,68$, $p < 0,05$) (Рисунок 4). В случае последнего эта связь наиболее сильная.

Обнаружив взаимосвязь между показателями эластичности печени и реакцией сосудистой стенки при проведении пробы реактивной гиперемии у пациентов с НАЖБП, мы статистически проверили предположение, что фиброз печени на фоне НАЖБП увеличивает риск возникновения эндотелиальной дисфункции. Была составлена четырехпольная таблица сопряженности, по которой были рассчитаны показатели: отношения шансов и относительный риск (Таблица 9).

Фиброз влияет на развитие эндотелиальной дисфункции ($p < 0,05$). Относительный риск равен 1,6, а 95% ДИ относительного риска не содержит 1, можно полагать, что наличие фиброза увеличивает развитие ЭД в 1,6 раза по сравнению с группой, где фиброза не выявлено. Шансы в группе риска составляют 17, т.е. если у пациента с НАЖБП выявлен фиброз, то его шанс в отношении развития ЭД 17:1 (НАЖБП с фиброзом и ЭД: НАЖБП с фиброзом и без ЭД), относительный риск – 11,0. Показатель NNT свидетельствует о том, что из каждых 3 пациентов с фиброзом, по крайней мере у одного будет такое осложнение, как ЭД.

Рисунок 2.

Виды патологической реакции сосудистой стенки в исследуемых подгруппах

Figure 2.

Types of pathological reactions of the vascular wall in the studied subgroups

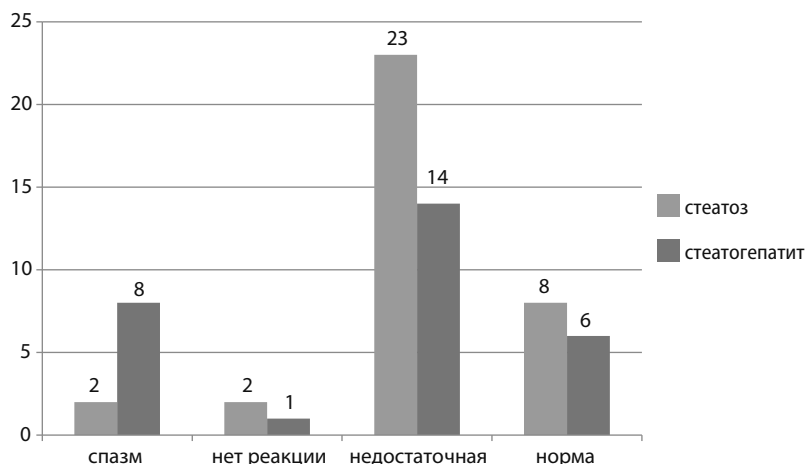


Рисунок 3.

Взаимосвязь между показателями эластичности печени и реакцией сосудистой стенки у пациентов со стеатозом

Figure 3.

Relationship between indicators of liver elasticity and vascular wall response in patients with steatosis

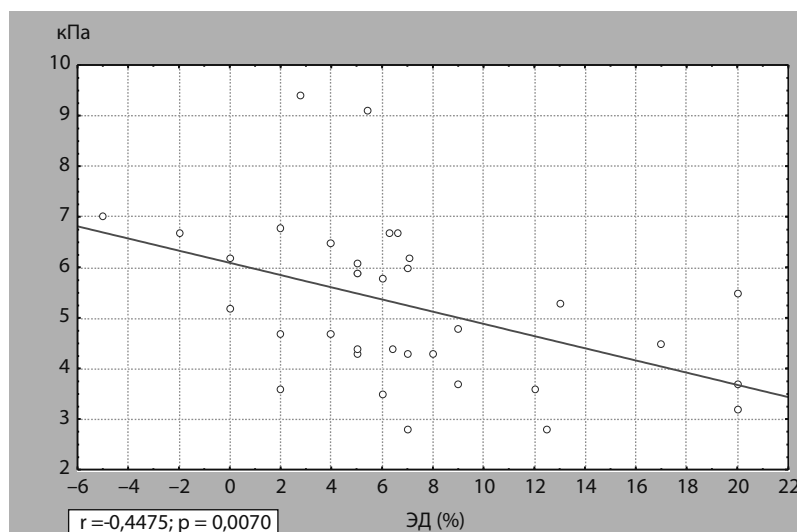


Рисунок 4.

Взаимосвязь между показателями эластичности печени и реакцией сосудистой стенки у пациентов со стеатогепатитом

Figure 4.

Relationship between indicators of liver elasticity and vascular wall response in patients with steatohepatitis

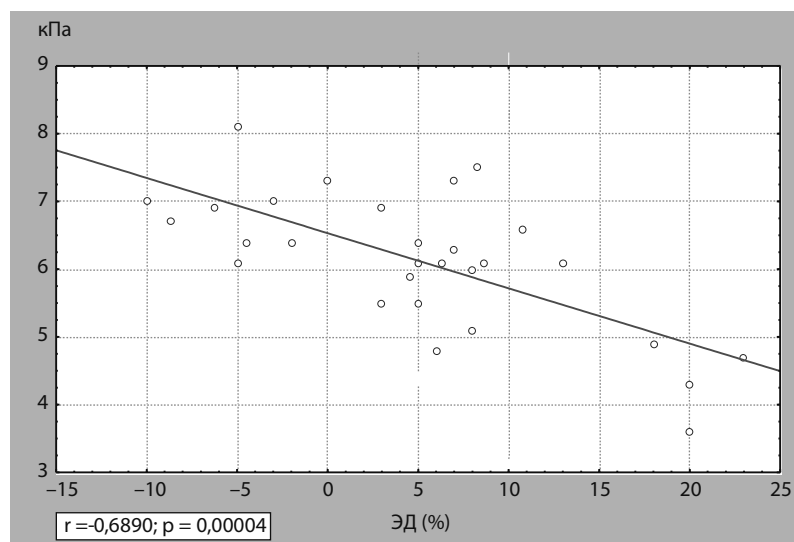


Таблица 10

Расчет показателей отношения шансов и относительного риска

Table 10

Calculation of odds ratio and relative risk indicators

	ЭД есть	ЭД нет
НАЖБП с фиброзом	34	2
НАЖБП без фиброза	17	11
Различие частот статистически значимо $p < 0,05$		
	ДИ 95%	
Шанс найти ЭД у пациентов НАЖБП с фиброзом (группа риска)	17	
Шанс найти ЭД у пациентов НАЖБП без фиброза (группа сравнения)	1,5	
Отношение шансов (OR) $\pm$ стандартная ошибка отношения шансов (S)	11,0 $\pm$ 0,84	2,2–55,3
Абсолютный риск в основной группе	0,94	
Абсолютный риск в контрольной группе	0,60	
Относительный риск (RR) $\pm$ стандартная ошибка относительного риска (S)	1,6 $\pm$ 0,15	1,2–2,1
(NNT)	2,96	

Выводы

1. Фиброзные изменения печени встречались чаще среди лиц средней возрастной группы и были более выражены, чем среди лиц молодого возраста, что полностью подтверждает результаты проведенного ранее масштабного патологоанатомического исследования [5];
2. Выявлена отрицательная взаимосвязь жирового поражения печени с эндотелиальной дисфункцией – чем больше степень фиброза, тем сильнее патологическая реакция сосудистой стенки в виде спазма, отсутствия реакции или недостаточной дилатации сосуда при проведении пробы реактивной гиперемии. Фиброз у пациентов с НАЖБП является статистически и клинически значимым фактором риска развития эндотелиальной дисфункции (чувствительность-67%, специфичность- 85%);
3. Продemonстрирована связь стеатоза с эндотелиальной дисфункцией, соответственно, риском кардио-васкулярных событий.

Заключение

Полученные результаты не позволяют однозначно утверждать, о влиянии жирового поражения печени на развитие эндотелиальной дисфункции, однако указывают на связь обоих патологических процессов, и заставляют взглянуть на НАЖБП,

не просто как на компонент метаболического синдрома, а как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нами показано, что стеатоз также связан с риском кардиоваскулярных заболеваний, и не менее опасен, чем стеатогепатит.

Литература | References

1. Bueverov A.O., Maevskaya M. V. Some pathogenetic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*. 2003;(3):2–7. (in Russ.)
Буевров А. О., Маевская М. В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
2. Drapkina O.M., Gatsolaeva D. S., Ivashkin V. T. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *The clinician*. 2007;(6):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.
3. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective. *J. Hepatol*. 2019;70:531–544. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
4. Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Pavlov C. S., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver 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., Тихонов И. Н., Широкова Е. Н., Буевров А. О. и др. 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. doi: 10.22416/1382–4376–2016–26–2–24–42
5. 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;176(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
6. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008;49 (4):608–612. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018
7. Adams L.A., Lymp J. F., Sauver J. St., Sanderson S. O., Lindor K. D., Feldstein A., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129 (1):113–121. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
8. Rafiq N., Bai C., Fang Y., Srishord M., McCullough A., Gramlich T., et al. Long term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7:234–238. doi: 10.1016/j.cgh.2008.11.005
9. Medina J., Fernández-Salazar L.I., García-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. 2004;27(8):2057–2066. doi: 10.2337/diacare.27.8.2057
10. Fennessy F. M. Moneley D. S., Wang J. H., Kelly C. J., Bouchier-Hayes D. J. Taurine and Vitamin C Modify Monocyte and Endothelial Dysfunction in Young Smokers. *Circulation*. 2003;(107):410–415. (pp. 926–928.) doi: 10.1161/01.cir.0000046447.72402.47
11. Lavi Sh., Egbarya R., Lavi R., Jacobet G. Role of Nitric Oxide in the Regulation of Cerebral Blood Flow in Humans. *Circulation*. 2003;(107): 1901–1905. doi:10.1161/01.CIR.0000057973.99140.5A
12. Pollock D. M., Polakowski J. S., Opgenorth T. J., Pollock J. S. Role of endothelin ET (A) receptors in the hypertension produced by 4-day L-nitroarginine methyl ester and cyclosporine treatment. *Eur. J. Pharmacol*. 1998;346(1):43–50. doi: 10.1016/s0014–2999(98)00043–0
13. Wattanpitayakul S.K., Weinstein D.M., Holyc ross B.J., Bauer J. A. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin – induced cardiovascular disorders. *FASEB J*. 2000;14(2):271–278. doi:10.1096/fasebj.14.2.271
14. Fracanzani A.L., Burdick L., Raselli S., Pedotti P., Grigore L., Santorelli G., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. *American Journal of Medicine*. 2008;121:72–78. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.08.041
15. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I. D., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340 (8828):1111–1115. doi: 10.1016/0140–6736(92)93147