



Субклинические маркеры поражения печени у больных артериальной гипертензией и ожирением

И.А. Садулаева✉, Е.Н. Юшук, Л.Ф. Халикова, О.В. Крикунова, О.С. Трофименко, Е.Г. Медведева

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить возможность доклинического выявления поражения печени у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением. **Материалы и методы.** В исследование включены 168 пациентов с АГ в возрасте от 30 до 60 лет. Всем пациентам проведены общеклиническое и лабораторно-инструментальное обследования, включающие ультразвуковое исследование органов брюшной полости с доплеровской оценкой кровотока и определение таких маркеров, как аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), триглицериды (ТГ), а также показателей липидного профиля при включении, через 1, 3 и 9 мес.

Результаты. В зависимости от наличия ожирения все пациенты с АГ были разделены на две группы. Пациенты с ожирением имели статистически значимое повышение цифр офисного артериального давления, Фремингемского индекса стеатоза (ФИС), соотношения ТГ и холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, более значимый высокий средний уровень глюкозы, ТГ и АЛТ, а также нарушение печеночного кровотока по данным УЗИ.

Заключение. Показатели ФИС, соотношения АЛТ/АСТ, отношения ТГ и липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности, а также оценка показателей печеночного кровотока могут применяться для ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, так как они предсказывают стеатоз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, Фремингемский индекс стеатоза, стеатоз печени, артериальная гипертензия, сахарный диабет

Для цитирования: Садулаева И.А., Юшук Е.Н., Халикова Л.Ф., Крикунова О.В., Трофименко О.С., Медведева Е.Г. Субклинические маркеры поражения печени у больных артериальной гипертензией и ожирением. Терапевтический архив. 2022;94(12):1367–1373. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201993

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity

Irina A. Sadulaeva✉, Elena N. Yushchuk, Liliia F. Khalikova, Olga V. Krikunova, Olga S. Trofimenko, Elizaveta G. Medvedeva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To investigate the possibility of preclinical detection of liver damage in patients with hypertension and obesity.

Materials and methods. The study included 168 patients with hypertension aged 30 to 60 years. All patients underwent general clinical and laboratory-instrumental examination, including ultrasound of the abdominal organs with Doppler assessment of blood flow and determination of markers such as ALT, AST, TG, lipid profile indicators at inclusion, after a month, three months and nine months.

Results. Depending on the presence of obesity, all patients with hypertension were divided into two groups. Obese patients had a statistically significant increase in office blood pressure, FSI, the ratio of TG and LDL-C to HDL-C, a more significant higher average levels of glucose, TG and ALT levels, as well as impaired hepatic blood flow according to ultrasound.

Conclusion. Indicators of FSI, ALT/AST ratio, ratio of TG and LDL-C to HDL-C as well as assessment of hepatic blood flow indicators can be used for early diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease, as they predict liver steatosis.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, obesity, Framingham steatosis index, arterial hypertension, liver steatosis, diabetes mellitus

For citation: Sadulaeva IA, Yushchuk EN, Khalikova LF, Krikunova OV, Trofimenko OS, Medvedeva EG. Subclinical markers of liver damage in patients with arterial hypertension and obesity. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(12):1367–1373. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.201993

Введение

Самой распространенной причиной смертности остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в частности

артериальная гипертензия (АГ) [1]. Смертность от ССЗ к 2030 г., по прогнозу Всемирной организации здравоохранения, составит 22,3 млн человек, или 32,7% всех случаев

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Садулаева Ирина Ахмедхановна – канд. мед. наук, проф. каф. клинической функциональной диагностики. Тел.: +7(926)220-29-99; e-mail: sadvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9278-2008

Юшук Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0003-0065-5624

Халикова Лилия Фяритовна – аспирант каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-3040-4706

Крикунова Ольга Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0001-9488-4772

Трофименко Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц., зав. учебной частью каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-5648-672X

Медведева Елизавета Георгиевна – ассистент каф. клинической функциональной диагностики. ORCID: 0000-0002-5011-5346

✉ Irina A. Sadulaeva. E-mail: sadvas@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9278-2008

Elena N. Yushchuk. ORCID: 0000-0003-0065-5624

Liliia F. Khalikova. ORCID: 0000-0002-3040-4706

Olga V. Krikunova. ORCID: 0000-0001-9488-4772

Olga S. Trofimenko. ORCID: 0000-0002-5648-672X

Elizaveta G. Medvedeva. ORCID: 0000-0002-5011-5346

смерти в мире [2]. Основным фактором риска развития ССЗ является повышение индекса массы тела (ИМТ) [3]. Абдоминальное ожирение играет важную роль в развитии дислипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена, сахарного диабета 2-го типа (СД 2) и ССЗ [4].

В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза встречаются чаще у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), чем у лиц без нее [5]. Среди амбулаторных пациентов с НАЖБП у 76% была выявлена атерогенная дислипидемия, у 70% – АГ [6].

Это сочетание способствует развитию фиброзных изменений в паренхиме печени, прогрессированию АГ за счет развития микроциркуляторных нарушений, которые ведут к повышению общего периферического сопротивления и повреждению органов-мишеней. А сочетание АГ и дислипидемии с ишемической болезнью сердца (ИБС) ведет к гемодинамическим нарушениям печеночного артериального и венозного кровотока, что может способствовать формированию портальной гипертензии и фиброзу печеночной ткани.

Диагностика НАЖБП на ранних стадиях затруднена из-за отсутствия специфических симптомов стеатоза печени, и они зависят от активности процесса. В то же время выявление НАЖБП необходимо, так как она является ранним предиктором высокого риска сердечно-сосудистой патологии и СД 2 в общей практике врача [7]. Это накладывает определенные обязанности на врача, так как необходимо определять функцию печени и назначение лекарственных препаратов.

Цель исследования – оценить возможность раннего, доклинического выявления поражения печени у пациентов с АГ и ожирением.

Материалы и методы

В исследование включены 168 пациентов с АГ в возрасте от 30 до 60 лет. Диагноз АГ устанавливался на основе клинических рекомендаций 2013 г., критерии ожирения определялись в зависимости от показателей ИМТ.

Критерии невключения: острые сердечно-сосудистые события в течение 6 мес, гемодинамически значимые пороки сердца, вторичная АГ и онкопатология.

Всем пациентам проводили общее клиническое обследование и дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования [биохимическое исследование крови, в том числе Фремингемский индекс стеатоза (ФИС), который включал в себя такие параметры корреляции с НАЖБП, как возраст, пол, наличие АГ, СД 2, уровень триглицеридов (ТГ) и соотношение печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы (АЛТ) к аспаратаминотрансферазе (АСТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости]. Также проводилась коррекция гипотензивной терапии для достижения целевых уровней артериального давления (АД) и назначалась диета с расчетом хлебных единиц. Промежуточный контроль осуществлялся через 1, 3 и 9 мес.

УЗИ органов брюшной полости с оценкой кровотока сосудов печени проводили на аппарате Voluson 730 Expert, GE. Анализировали состояние ткани печени, диаметр, линейную и объемную скорости кровотока в воротной, селезеночной, печеночной венах и общей печеночной артерии. Диагноз НАЖБП устанавливался по данным УЗИ в соответствии с клиническими рекомендациями [8].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). При нормальном распределении величин рассчитывали средние значения (m), их стандартные отклонения (SD), при отклонении от нормального распределения – медиану (Me) и 25 и 75%

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов при включении в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Показатели	АГ+ожирение, n=105	АГ, n=63
Пол		
Мужской, абс. (%)	46 (44)	19 (30)
Женский, абс. (%)	59 (56)	44 (70)
Возраст, лет	54 (48–59)	52 (45–61)
Масса тела, кг	98 (90–108)	72 (66–82)*
ИМТ, кг/м ²	33 (32–37)	26 (24–28)*
Длительность АГ, лет	8 (3–15)	6 (2–10)
Офисное систолическое АД, мм рт. ст.	150 (142–160)	143 (131–152)*
Офисное диастолическое АД, мм рт. ст.	86 (81–94)	83 (76–91)*
НТУ, абс. (%)	57 (54)	16 (25)*
Длительность НТУ, лет	1 (1–2)	2 (1–3)
СД 2, абс. (%)	19 (18)	6 (10)
Длительность СД 2, лет	4 (2–10)	6 (3–9)
Курение, абс. (%)	34 (32)	16 (25)

* $p < 0,05$ в сравнении между группами (тест Колмогорова–Смирнова, при сравнении качественных данных – χ^2 Пирсона).

процентили, для качественных данных рассчитывали частоты (%). В независимых выборках при нормальном распределении признаков в группах достоверности оценивали по t -критерию Стьюдента, а для зависимых – критериям Манна–Уитни (U) и Вилкоксона (W). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил 53 года. На момент включения в исследование антигипертензивную терапию получал 151 (90%) пациент: из них 128 (85%) – комбинированную терапию. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента принимали 117 (77%), β -блокаторы – 34 (23%), антагонисты кальция – 28 (19%), мочегонные – 65 (43%) пациентов, препараты принимали в различных комбинациях.

У всех пациентов оценивали факторы риска по данным анамнеза, курили 50 (30%) пациентов, нарушение толерантности к углеводам (НТУ) отмечено у 73 (43%), СД 2 – у 25 (15%), гиперхолестеринемия или дислипидемия – у 137 (82%), гиподинамия – у 71 (31%) пациента.

В зависимости от наличия ожирения все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составили 105 (63%) больных АГ с ожирением, 2-ю – 63 (37%) больных АГ без ожирения. Среди пациентов с ожирением 1-я степень отмечалась у 61 (36%), 2-я – у 29 (17%), 3-я – у 15 (9%) больных АГ.

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, наличию таких факторов риска, как СД 2 и курение. В то же время в группе пациентов с АГ (табл. 1) и ожирением статистически значимо были выше цифры офисного АД и преобладали пациенты с НТУ, хотя его длительность была сопоставимой, что подтверждает мнение ряда исследователей о патогенетических механизмах развития инсулинорезистентности.

Так как мы искали неинвазивные методы диагностики НАЖБП, то оценили различные лабораторные показатели,

Таблица 2. Динамика биохимических показателей

Table 2. Dynamics of biochemical indicators

Показатели	АГ + ожирение, n=105		АГ, n=63	
	при включении	через 9 мес	при включении	через 9 мес
Глюкоза, ммоль/л	6,0 (5,4–6,6)	5,7 (5,2–6,5)	5,5 (5,0–5,9)*	5,4 (4,9–6,0)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,8–6,1)	5,2 (4,5–5,9)	5,6 (4,8–6,5)	4,9 (4,3–5,9)**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (1,1–1,5)	1,5 (1,3–1,9)*	1,3 (1,2–1,7)
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7–4,2)	3,2 (2,2–4,2)	3,1 (2,5–3,8)	2,9 (2,2–3,6)
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,0)	1,5 (1,1–2,1)	1,2 (0,9–1,7)*	1,2 (0,9–1,6)*
Билирубин, ммоль/л	13,0 (10,2–16,4)	12,3 (9,8–15,5)	11,0 (9,0–15,0)	11,0 (9,0–15,0)
АСТ, Ед/л	20,0 (16,0–27,0)	21,0 (16,0–25,0)	19,0 (14,0–24,0)	21,0 (16,0–25,0)
АЛТ, Ед/л	29,0 (20,0–37,0)	26,0 (20,0–35,0)	21,0 (16,0–31,0)	22,0 (16,0–28,0)
ТГ/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,9 (2,0–3,9)	2,7 (1,8–4,1)	1,8 (1,2–2,8)*	1,9 (1,2–3,3)
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,8 (2,2–3,6)	2,5 (1,6–3,5)	2,2 (1,5–2,7)*	2,2 (1,4–2,8)
АЛТ/АСТ ≥ 1,33, абс. (%)	58 (55)	45 (43)	23 (37)	15 (24)

Примечание. Здесь и далее в табл. 3, 4: * $p < 0,05$ в сравнении между группами, ** $p < 0,05$ в сравнении внутри группы (тест Колмогорова–Смирнова, при сравнении качественных данных – χ^2 Пирсона).

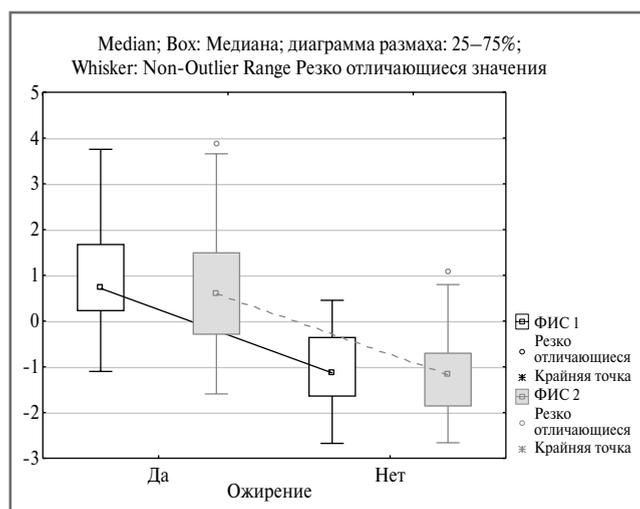


Рис. 1. Значения ФИС у всех пациентов.

Fig. 1. Framingham Steatosis Index Values for all patients.

такие как АЛТ, ТГ, липопротеиды и их соотношение. Это позволило определить ряд диагностических лабораторных критериев для выявления печеночного стеатоза. Соотношения уровней липопротеидов и ТГ были рассчитаны по причине того, что эти отношения описаны в литературе как предикторы ССЗ и метаболического синдрома у детей и подростков [9].

Пациенты с ожирением (табл. 2) имели более значимый высокий средний уровень глюкозы, ТГ, АЛТ и низкий – холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Распространенность повышенной активности АЛТ составила 21% для пациентов с ожирением и 4,8% для пациентов без ожирения. Эти данные подтверждают, что НАЖБП тесно ассоциирована с развитием таких метаболических нарушений, как инсулинорезистентность, СД 2, дислипидемия, у пациентов с ожирением. При этом значения ТГ, АСТ, АЛТ находились в пределах референсных значений.

Пороговое значение 1,33 для отношения АЛТ/АСТ использовалось для выявления стеатоза печени в нашей вы-

борке по аналогии с Фремингемским исследованием [10]. В динамике все показатели снизились, но статистически значимо – только общий холестерин в группе с АГ без ожирения.

Соотношения ТГ, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и ХС-ЛПВП оказались статистически значимо повышены в группе с ожирением, что еще подтверждает наличие у этих пациентов нарушения липидного обмена.

Наиболее интересные результаты получены при подсчете ФИС и соотношения АЛТ/АСТ. Оба этих показателя оказались статистически значимо выше у пациентов с ожирением, что можно в дальнейшем использовать для выявления НАЖБП без использования инвазивных и дорогих исследований.

ФИС оказался статистически значимо выше у пациентов с ожирением – 0,7 (0,2–1,7) против -1,13 (-1,6–0,4) у пациентов без ожирения (рис. 1). В динамике на фоне проводимой терапии этот показатель значимо снизился в обеих группах.

Отношение АЛТ/АСТ статистически значимо оказалось выше у пациентов с ожирением – 1,4 (1,0–1,8) против 1,2 (0,9–1,5) у пациентов без ожирения (рис. 2). В динамике отмечалась тенденция к уменьшению этого показателя.

Динамика обоих показателей указывает на выраженность и регресс стеатоза печени во всех группах.

Для более точного выявления взаимосвязи стеатоза печени с отклонениями в биохимических показателях крови пациенты были поделены на группы в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени. При этом признаки стеатоза отмечены в группе пациентов с АГ без ожирения 12 (19%), а в группе пациентов с ожирением – не у всех пациентов 77 (73%), что еще раз подтверждает актуальность выявления стеатоза у пациентов с АГ.

Как мы видим из табл. 3, в группе пациентов со стеатозом печени статистически значимо повышены уровни глюкозы, ТГ и отношение ХС-ЛПВП/ХС-ЛПНП. В динамике статистически значимо снизился только уровень общего холестерина в обеих группах.

Соотношения ТГ к ХС-ЛПВП оказались статистически значимо повышены в группе с ожирением, что подтверждает наличие у этих пациентов нарушения ли-

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у пациентов с наличием/отсутствием стеатоза
Table 3. Dynamics of biochemical indicators in patients with the presence/absence of steatosis

Показатели	Стеатоз печени		Норма	
	при включении, n=89	через 9 мес, n=81	при включении, n=79	через 9 мес, n=72
Глюкоза, ммоль/л	6,1 (5,5–6,8)	5,9 (5,4–6,6)	5,5 (5,1–6,1)*	5,2 (4,8–5,7)*
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (5,0–6,2)	5,1 (4,5–6,0)**	5,4 (4,7–6,2)	5,0 (4,5–5,8)**
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (1,1–1,4)	1,4 (1,2–1,9)*	1,4 (1,2–1,7)*
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,5–4,2)	3,3 (2,2–4,2)	3,2 (2,6–3,9)	3,0 (2,3–3,6)*
ТГ, ммоль/л	1,5 (1,2–2,1)	1,5 (1,1–2,2)	1,3 (0,9–1,7)*	1,3 (1,0–1,6)*
Билирубин, ммоль/л	12,0 (9,9–15,6)	11,8 (9,6–14,4)	12,0 (10,0–16,3)	12,0 (9,7–16,0)
АСТ, Ед/л	21,0 (16,0–27,0)	20,0 (17,0–26,0)	20,0 (15,0–24,0)	21,0 (16,0–25,0)
АЛТ, Ед/л	29,0 (20,0–37,0)	25,5 (20,0–34,0)	23,0 (18,0–31,0)	23,0 (17,0–29,5)
КФК, Ед/л	103,0 (76,0–163,0)	97,0 (74,0–140,0)	97,5 (79,5–123,5)	94,5 (80,0–127,0)
ХС-ЛПНП/ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,9 (2,2–3,7)	2,5 (1,7–3,6)	2,2 (1,7–2,8)*	2,2 (1,4–2,9)
АЛТ/АСТ, Ед/л	1,3 (1,0–1,7)	1,2 (0,9–1,8)	1,2 (0,9–1,6)	1,1 (0,8–1,4)*
АЛТ/АСТ \geq 1,33, абс. (%)	47 (53)	37 (42)	34 (43)	23 (29)

Примечание. КФК – креатинфосфокиназа.

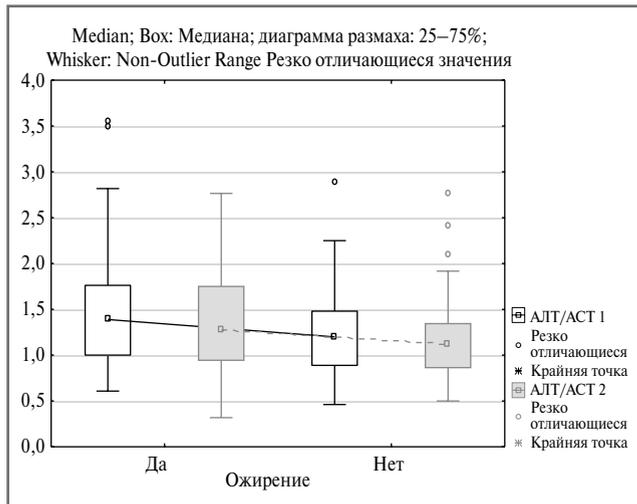


Рис. 2. Значения АЛТ/АСТ.

Fig. 2. Alanine aminotransferase/ Aspartate aminotransferase values.

пидного обмена вне зависимости от сопутствующих заболеваний (рис. 3).

Так же, как и в группе пациентов с АГ и ожирением, ФИС статистически значимо оказался выше у пациентов со стеатозом печени – 0,9 (0,2–1,8) против -0,6 (-1,6–0,1) у пациентов без стеатоза (рис. 4). В динамике на фоне проводимой терапии этот показатель значимо снизился в обеих группах.

С другой стороны, мы проанализировали возможности доплерографии в выявлении нарушений функции печени у пациентов с АГ путем сопоставления показателей печеночной гемодинамики и влияния ожирения на них.

В обеих группах вне зависимости от ожирения были увеличены объемная скорость кровотока, индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин (ИОКВВ), индексы печеночной артерии – пульсационные и резистивные, что указывает на нарастание внутрипеченочного сосудистого сопротивления на фоне АГ (табл. 4). Печеночный сосудис-

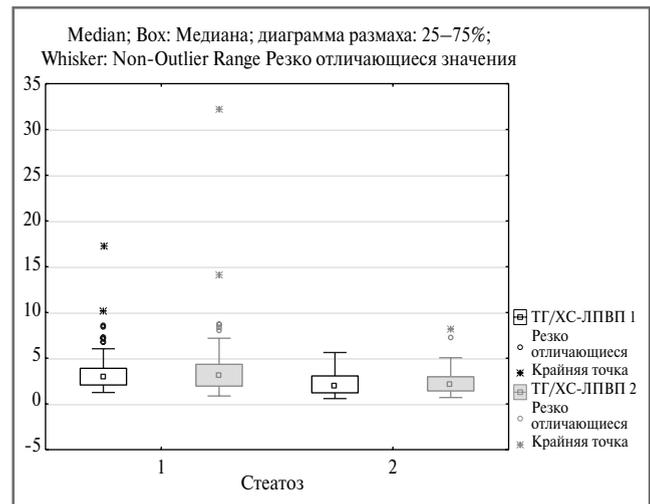


Рис. 3. Значения отношения ТГ к ХС-ЛПВП.

Fig. 3. Triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio.

тый индекс был ниже нормы, что указывает на значительное ухудшение кровоснабжения печени в обеих группах.

В то же время по мере выявления повышения экзогенности, увеличения размеров печени по данным УЗИ регистрировались статистически значимые изменения в системе воротной вены: низкие скорости кровотока в воротной вене, такие как максимальная, минимальная, средняя, объемная, а также ИОКВВ, ухудшались и показатели артериального кровотока – снижались систолическая и диастолическая линейная скорость кровотока в печеночной артерии.

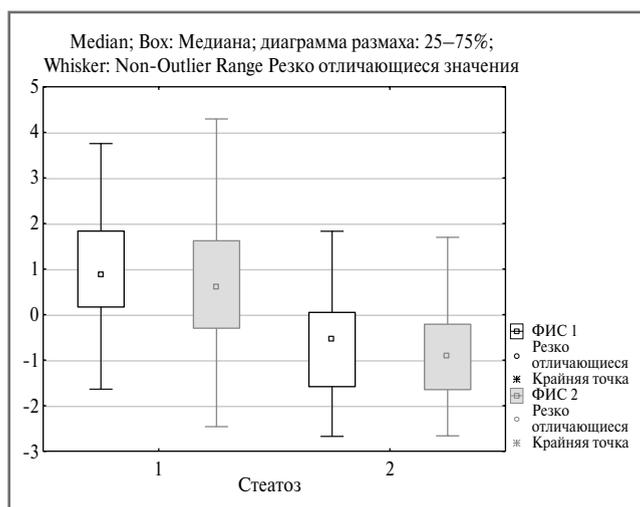
Таким образом, наиболее выраженные изменения отмечены для венозного кровотока в печени.

В динамике в обеих группах статистически значимо уменьшился пульсационный индекс (ПИ) в печеночной артерии, а в группе с ожирением – еще и индекс резистентности (ИР) в печеночной вене, а также увеличились диастолические скорости в селезеночной вене и почечной

Таблица 4. Характеристика печеночного кровотока у больных АГ в зависимости от наличия ожирения**Table 4. Characteristics of hepatic blood flow in patients with arterial hypertension depending on the presence of obesity**

Показатели	АГ + ожирение, n=105		АГ, n=63	
	при включении	через 9 мес	при включении	через 9 мес
Диаметр ВВ, см	10 (10–11)	10 (10–11)	10 (9–11)	10 (10–11)
ВВ, Vmax, см/с	20 (16–24)	20 (17–25)	24 (19–27)*	26 (21–28)*
Vmin, см/с	12 (10–15)	12 (10–16)	13 (10–18)*	15 (11–19)*
ИР ВВ	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)	0,4 (0,3–0,5)
ПИ	1,9 (1,4–2,3)	1,8 (1,4–2,1)	1,8 (1,5–2,3)	1,7 (1,5–2,0)
Средняя скорость, см/с	16 (13–20)	16 (13–20)	19 (15–23)*	20 (16–23)*
Объемная скорость кровотока, мл/мин	769 (358–1333)	758 (458–1447)	1287 (601–2034)*	1363 (936–2018)*
Индекс гиперемии	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,06)	0,04 (0,03–0,05)
ИОКВВ, мл/м ²	473 (372–595)	489 (355–649)	619 (496–748)*	631 (545–761)*
Печеночный сосудистый индекс, см/с	6,4 (4,6–9,4)	7,4 (5,3–9,3)	8 (5,6–11,0)	9 (7,3–13,7)*
Диаметр ПВ, см	8 (7–9)	8 (7–8)	8 (7–9)	8 (7–9)
ПВ, Vmax, см/с	20 (16–25)	22 (17–27)	23 (18–33)*	26 (20–34)*
Vmin, см/с	9 (7–12)	10 (8–14)	11 (7–15)*	12 (8–15)
ИР ПВ	0,6 (0,4–0,9)	0,7 (0,5–1,4)**	0,9 (0,5–1,4)*	1,3 (0,7–1,4)*
ПИ	2,1 (1,7–2,7)	2,1 (1,7–2,7)	2,2 (1,7–3,0)	2,3 (1,8–3,1)*
Диаметр СВ, см	10 (9–10)	9 (8–10)	9 (8,5–10)	9 (8–9)
СВ, Vmax, см/с	21 (17–24)	21 (17–26)	20 (17–23)	22 (20–25)**
Vmin, см/с	14 (10–17)	15 (11–19)**	13 (10–15)	14 (11–17)
ИР	0,3 (0,2–0,4)	0,3 (0,3–0,4)	0,3 (0,2–0,5)	0,4 (0,3–0,5)
ПИ	1,5 (1,3–1,8)	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,3–1,8)	1,5 (1,3–1,8)
Диаметр ПА, см	5 (5–6)	5 (5–6)	5 (5–5,1)	5 (5–6)
ПА, Vmax, см/с	77 (67–91)	79 (68–88)	87 (73–93)*	83 (74–90)
ПА, Vmin, см/с	16 (12–19)	17 (13–21)**	20 (16–25)*	21 (17–26)*
ИР	0,8 (0,7–0,9)	0,8 (0,7–0,8)	0,8 (0,7–0,8)	0,7 (0,7–0,8)
ПИ	3,2 (2,1–4,2)	3,0 (2,1–3,7)**	3,2 (1,8–3,8)	2,9 (1,7–3,5)**

Примечание: ВВ – воротная вена, Vmax – максимальная скорость, Vmin – минимальная скорость, ПВ – печеночная вена, СВ – селезеночная вена, ПА – печеночная артерия.

**Рис. 4. Значения ФИС у пациентов с наличием/отсутствием стеатоза****Fig. 4. Framingham Steatosis Index values in patients with Steatosis Presence/Absence**

артерии, уменьшился процент пациентов с гепатомегалией по данным УЗИ.

Таким образом, нарушения печеночного кровотока наблюдались у всех пациентов, но более выраженные нарушения – у пациентов с ожирением, а в динамике на фоне лечения и соблюдения диеты выявлена четкая тенденция к нормализации печеночного кровотока.

Обсуждение

Установлено, что НАЖБП может присутствовать у пациентов, имеющих уровни аминотрансфераз в пределах нормы [11]. Именно поэтому требуются другие инструменты для выявления стеатоза печени. Одним из них является ФИС.

По мнению исследователей, ФИС является достоверным диагностическим показателем НАЖБП и способен помочь в выявлении пациентов с НАЖБП или с высоким риском ее развития. Кроме того, соотношение АЛТ/АСТ (по сравнению с активностью отдельных ферментов) можно рассматривать в качестве критерия печеночного стеатоза, который стоит использовать в будущих популяционных исследованиях.

Наши данные перекликаются с данными Фремингемского исследования с участием 1181 пациента, у которого стеатоз печени выявлен с помощью компьютерной томографии. В этом исследовании показано, что соотношение АЛТ/АСТ и ФИС коррелирует со стеатозом печени [10].

Роль отношения ТГ/ХС-ЛПВП была представлена P. Di Bonito и соавт. Они отметили, что этот показатель связан с несколькими кардиометаболическими факторами риска и может использоваться у детей с избыточной массой тела [11].

В других исследованиях показано, что высокое соотношение ТГ/ХС-ЛПВП связано с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском и метаболическим профилем. Это соотношение можно использовать для выявления детей и подростков с высоким риском структурных сосудистых изменений и нарушений обмена веществ [12], а также факторов риска развития центрального ожирения и усугубления артериальной жесткости [13].

Мы применили это соотношение у взрослых и получили его статистически значимое отклонение у пациентов с ожирением в сочетании с АГ и наличием стеатоза, что подтверждает возможность использования этого показателя для раннего выявления НАЖБП у взрослых.

Особенностью нашего исследования было изучение гемодинамических изменений у пациентов с АГ в сочетании со стеатозом печени.

Исследований, посвященных НАЖБП, много. Например, исследование, в котором оценивали доплер-показатели кровотока воротной вены и печеночной артерии у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой и получили, что максимальная, средняя, минимальная скорости, ПИ в воротной вене были значительно меньше по сравнению с контрольной группой, что предполагает снижение портального кровотока у пациентов с НАЖБП [14].

При доплеровском исследовании нами скорости кровотока в воротной вене как линейные скорости, так и объемная скорость кровотока, а также ИОКВВ лучше коррелировали с наличием ожирения.

Значительно меньше освещена роль АГ в нарушении печеночного кровотока. Вклад гипертонической болезни и ИБС в НАЖБП показан в российском исследовании. У пациентов с сопутствующей АГ отмечалось повышение удельного веса артериального кровотока, жесткости стенок артериальных сосудов, увеличение индекса артериальной пульсации, свидетельствующие о хроническом повышении давления в системе печеночных артерий, что указывает на ухудшение кровотока в воротной вене. Так, на основании данных объемных скоростей печеночной гемодинамики исследователи пришли к заключению, что значительные изменения претерпевает объемная скорость кровотока в селезеночной вене с тенденцией к снижению объемной скорости в воротной вене в сочетании с отсутствием изменений объемной скорости кровотока в общей печеночной артерии. Все эти изменения способствуют развитию портальной гипертензии [15].

В другом исследовании отмечалось достоверное повышение линейной скорости кровотока воротной вены на фоне проведенного лечения у больных НАЖБП в сочетании с АГ и ИБС [16].

В нашем исследовании статистически значимыми оказались изменения в скоростных показателях воротной, печеночной вен и печеночной артерии. Показатели селезеночной вены значимо не отличались в зависимости от наличия ожирения.

Таким образом, уже на ранней стадии НАЖБП у пациентов с АГ выявляются изменения печеночной гемодинамики в виде повышения сосудистой артериальной жесткости, которая проявляется увеличением индекса артериальной пульсации, что указывает на хроническое повышение давления в системе печеночных артерий, а снижение всех показателей в системе воротной вены и печеночных вен указывает на замедление кровотока в венозной системе, когда отсутствуют какие-либо симптомы фиброза печени.

Заключение

Расчет индексов по результатам рутинного биохимического анализа и УЗИ печени позволит выявлять НАЖБП с большей доступностью и меньшими затратами.

Показатели ФИС, соотношения АЛТ/АСТ, отношения ТГ и ХС-ЛПНП к ХС-ЛПВП могут применяться для ранней диагностики НАЖБП, так как они предсказывают стеатоз печени лучше, чем другие биохимические показатели.

Наличие АГ у пациентов приводит к нарушению печеночного кровотока в виде повышения сосудистой артериальной жесткости и снижению кровотока в системе воротной и печеночных вен, что может привести к развитию фиброза печени, а присоединение ожирения усугубляет эту ситуацию.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» (протокол №05-21 от 20.05.2021). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, protocol №05-21, 20.05.2021. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 АД – артериальное давление
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспартатаминотрансфераза
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИМТ – индекс массы тела
 ИОКВВ – индекс объемного кровотока в воротной вене за 1 мин
 ИР – индекс резистентности
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НТУ – нарушение толерантности к углеводам
 ПИ – пульсационный индекс
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ – триглицериды
 ФИС – Фремингемский индекс стеатоза
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ХС-ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
 ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(12):2284-309. DOI:10.1097/HJH.0000000000001961
- Информационный бюллетень ВОЗ об сердечно-сосудистых заболеваниях. Режим доступа: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Ссылка активна на 14.12.22 [Cardiovascular diseases Overview. Available at: https://www.who.int/ru/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1. Accessed: 14.12.22 (in Russian)].
- Информационный бюллетень ВОЗ об ожирении и избыточном весе. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Ссылка активна на 29.09.2021 [WHO newsletter on obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 29.09.2021 (in Russian)].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical recommendations. *Consilium Medicum*. 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
- Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402 [EASL–EASD–EASO Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402 (in Russian)].
- Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошили В.С., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59-66 [Tkachev AV, Tarasova GN, Groshilin VS, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in Rostov-on-Don: regional results of the DIREG-2 study. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2016;88(8):59-66 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688859-66.
- Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;25(2):68-79 [Vovk EI. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *RMJ. Medical Review*. 2017;25(2):68-79 (in Russian)].
- Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, et al. Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(1):137-41. DOI:10.1016/j.soard.2014.06.015
- Pacifico L, Bonci E, Andreoli G, et al. Association of serum triglyceride-to-HDL cholesterol ratio with carotid artery intima-media thickness, insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(7):737-43. DOI:10.1016/j.numecd.2014.01.010
- Long MT, Pedley A, Colantonio LD, et al. Development and validation of the framingham steatosis index to identify persons with hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1172-80. DOI:10.1016/j.cgh.2016.03.034
- Di Bonito P, Valerio G, Grugni G, et al. CARDiometabolic risk factors in overweight and obese children in ITALY (CARITALY) Study Group. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(5):489-94. DOI:10.1016/j.numecd.2015.01.012
- Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association between hemoglobin and diabetes in relation to the triglycerides-to-high-density lipoprotein cholesterol (TG-HDL) ratio in Japanese individuals: the Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis Intern Med*. 2014;53(8):837-43. DOI:10.2169/internalmedicine.53.1423
- Manco M, Nobili V, Alisi A, et al. Arterial Stiffness, Thickness and Association to Suitable Novel Markers of Risk at the Origin of Cardiovascular Disease in Obese Children. *Int J Med Sci*. 2017;14(8):711-20. DOI:10.7150/ijms.20126
- Balasubramanian P, Boopathy V, Govindasamy E, Venkatesh BP. Assessment of portal venous and hepatic artery haemodynamic variation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):TC07-10. DOI:10.7860/JCDR/2016/20697.8267
- Крахмалова Е.О., Козлов А.П. Состояние портального кровотока у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей кардиоваскулярной патологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;3. Режим доступа: <https://s.science-education.ru/pdf/2013/3/51.pdf>. Ссылка активна на 29.09.2021 [Krakhmalova EO, Kozlov AP. State portal blood flow in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease accompanying. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniia*. 2013;3. Available at: <https://s.science-education.ru/pdf/2013/3/51.pdf>. Accessed: 29.09.2021 (in Russian)].
- Козлов А.П. Портальный кровоток при неалкогольной жировой болезни печени во время лечения. *ScienceRise*. 2014;4(5):17-24 [Kozlov AP. Portal blood flow in non-alcoholic fatty liver disease during treatment. *ScienceRise*. 2014;4(5):17-24 (in Russian)]. DOI:10.15587/2313-8416.2014.30424

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.10.2021



OMNIDOCTOR.RU