

Хлынова О.В., Лю К.М., Агафонов А.В.,
Василец Л.М., Григориади Н.Е., Тарасова О.А.

DOI 10.25694/URMJ.2018.03.019

УДК 616.36-003.826

Неалкогольная жировая болезнь печени и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как модель пациента с высоким кардиоваскулярным риском

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь

Khlynova O.V., Lu K.M., Agafonov A.V., Vasilets L.M., Grigoriadi N.E., Tarasova O.A.

Non-alcoholic fatty liver disease and gastroesophageal reflux disease as a model of a patient with a high cardiovascular risk

Резюме

Высокий уровень сердечно-сосудистых заболеваний и увеличение численности пациентов с избыточной массой тела свидетельствуют о нарушениях пищевого поведения среди населения не только России, но и в мире в целом. Риторическим остается вопрос определения первичного патогенетического звена. Однако, понимание и возможность управления кардиоваскулярными рисками, повлечет за собой повышение качества жизни пациентов с полиорганной патологией и положительные сдвиги в динамике статистических показателей здравоохранения. Целью нашего исследования было изучение особенностей состояния сердечно-сосудистой системы у 20 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) в возрасте от 18 до 60 лет. В результате, нами была продемонстрирована высокая распространенность модифицируемых и немодифицируемых факторов кардиоваскулярных рисков у больных НАЖБП и ГЭРБ, ведущими из которых были наследственная отягощенность, артериальная гипертензия, недостаточная физическая активность, никотиновая зависимость, избыточное употребление алкоголя.

Ключевые слова: кардиоваскулярные риски, неалкогольная жировая болезнь печени, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сердечно-сосудистые заболевания

Summary

A high level of cardiovascular diseases and the increase in the number of patients with excessive body weight indicate eating disorders among the population not only of Russia, but also in the whole world. Rhetorical remains the question of determining the primary pathogenetic link. However, the understanding and control of cardiovascular risk will entail improving the quality of life of patients with multiple organ pathology and positive changes in the dynamics of statistical indicators of health. The aim of our study was to study the features of cardiovascular system in 20 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) aged 18 to 60 years. As a result, we demonstrated a high prevalence of modifiable and non-modifiable factors of cardiovascular risk in patients with NAFLD and GERD, the leading of which was an inherited family history, arterial hypertension, inadequate physical activity, nicotine dependence, excessive alcohol consumption.

Key words: cardiovascular risks, non-alcoholic fatty liver disease, gastroesophageal reflux disease, cardiovascular disease

Введение

Несмотря на весь арсенал усилий российских медиков по снижению первичной заболеваемости населения сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), численность таких пациентов остается высокой. Кроме того, по данным официальной статистики [1], за 2011-2015 годы отмечался рост показателей заболеваемости с 26,6 до 31,2 на 1000 человек населения России. Следовательно, возникает необходимость в поиске новых путей профилактики и лечения этих заболеваний, что не возможно без понимания патогенетических причин.

Известно, что кардиоваскулярные риски тесно связаны

с образом жизни самого пациента, в том числе с нарушением пищевого поведения и соматической патологией других органов и систем. О значении такой патологии как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) российские и зарубежные специалисты стали говорить не так давно. Например, о распространенности НАЖБП в России стало известно лишь после проведения открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования – наблюдение DIREG_L_01903 в 2007 году. В результате проведенного исследования НАЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3%, стеатоз – у 79,9%, стеато-

гепатит – у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась в 15,0% случаев, от 48 лет – в 37,4%. По последним данным, распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30%, в странах Азии – 15% [1, 2, 3, 4].

Наиболее распространенными факторами риска в патогенезе НАЖБП являются артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение, приводящие к усугублению и прогрессированию НАЖБП [5, 6]. В работах О.М. Драпкиной с коллегами представлены несколько вариантов патогенетического каскада ССЗ при НАЖБП. Во-первых, это повышение жесткости артерий вследствие эндотелиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП, подтвержденное фотоплетизмографией; во-вторых – увеличение продолжительности диастолы; в-третьих – измененные гемодинамические условия провоцируют повышение артериального давления; в-четвертых – повышение уровня апоптогенных белков (каспаза-8), показатель которой может служить прогностическим маркером развития ССЗ и НАЖБП; в-пятых, доказано, что назначение статинов может уменьшить степень апоптоза и повлиять таким образом на эндотелиальную дисфункцию [3].

По данным некоторых авторов, НАЖБП связана с увеличением распространенности симптомов желудочно-пищеводного рефлюкса и/или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). В своем исследовании L. Mielec соавторами на основании валидизированного опросника выявили высокую распространенность отрыжки, изжоги и/или регургитации в группе пациентов с НАЖБП [7]. Японскими исследователями был проведен корреляционный анализ между тяжестью и распространенностью симптомов ГЭРБ у тучных пациентов с НАЖБП. Выявлена умеренная корреляция между ИМТ и НАЖБП, ИМТ и кислотным рефлюксом; отрицательная корреляция рефлюкса с соотношением печеночных трансаминаз (АЛАТ/АСАТ) и инсулином, между инсулином с диспепсией. Выявлено, что наиболее значимыми клиническими показателями являются показатели триглицеридов, а не ИМТ [8]. Печально, что в настоящее время регистрируется рост болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ [9]. В России по данным официальной статистики в 2011 году эти заболевания составляли 10,3 на 1000 человек, а в 2015 году – уже 13,3 на 1000 человек населения [1].

Кроме того, у больных с НАЖБП часто отмечается диссомния, включая апноэ во сне. Почти 30% пациентов с морфологически доказанной НАЖБП страдают бессонницей из-за ночных рефлюксов и связанных с ними клиническими симптомами [10].

Таким образом, множество проблем связанных с патологией ЖКТ и ССЗ возможно разрешить более эффективно, если лечащий врач будет иметь представление о патофизиологии этого комплекса заболеваний, соответствующей лабораторной оценке, подходов к лечению и профилактике.

Цель исследования: изучить особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с НАЖБП и ГЭРБ и выделить у них модифицируемые и немодифицируемые факторы сердечно-сосудистого риска.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 20 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст пациентов составил $35,2 \pm 7,1$ лет). Все пациенты группы наблюдения соответствовали критериям включения их в исследование: алиментарно-конституциональный тип ожирения; отсутствие клинически значимых нарушений ритма сердца (НРС); заболевание печени неалкогольной этиологии (исключали патологию печени иного генеза), ГЭРБ. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью, острым инфарктом миокарда (ОИМ), тяжелыми нарушениями ритма и проводимости, а также беременные женщины исключались из исследования.

Клиническое обследование включало в себя традиционный осмотр пациентов в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи населению, общетерапевтический осмотр (интервьюирование с целью выявления активных и пассивных жалоб, сбор анамнестических данных: особое внимание уделяли факту наследственной отягощенности), лабораторное исследование (биохимический анализ крови, липидный профиль) и инструментальные методы обследования. С помощью прибора BodyCompositionMonitor BF 508, OMRON HEALTHCARE Co, LTD определяли количество висцерального жира [11]. Проводили также УЗИ органов брюшной полости (аппарат - стационарный ультразвуковой сканер Medison, Medison CO, LTD), суточное мониторирование артериального давления (комплекс для проведения суточного мониторирования ЭКГ и АД «Холтеровский анализ – Астрокард», ЗАО «Медитек» [12], эхокардиографическое исследование сердца (аппарат Vivid 7, GeneralElectric). Кардиоваскулярные риски оценивали по стандартным шкалам SCORE, PROCAMP.

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 6.0 с использованием критерия Шапиро-Уилка (большинство изучаемых признаков имеют нормальное распределение в нашем исследовании) и других параметрических и непараметрических критериев. Статистические межгрупповые различия фиксировали с помощью t-критерия Стьюдента, при критическом уровне значимости ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Анамнестические данные, полученные от пациентов исследуемой группы в результате опроса, позволили оценить распространенность таких немодифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, как отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии и по ожирению, которая составила 75% (15 человек) и 80% (16 человек) соответственно. Кроме того, на основании анамнеза нами была определена распространенность модифицированных факторов риска: курение – у 16 человек (80%), недостаточная физическая активность – у 15 человек (75%), избыточное потребление алкоголя – у 8 человек (40%) (таблица 1).

Таблица 1. Факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП

Таблица 1. Факторы кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП

Факторы риска	Частота встречаемости (количество человек/%)
I. Немодифицируемые	
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистой патологии	15/75
Отягощенная наследственность по ожирению	16/80
II. Модифицируемые	
Артериальная гипертензия	14/70
Общий холестерин в крови (более 5,0 ммоль/л)	13/65
Липопротеинов низкой плотности (более 3,0 ммоль/л)	11/55
Триглицериды (более 1,7 ммоль/л)	12/60
Липопротеиды высокой плотности (для мужчин менее 1,0 ммоль/л, для женщин менее 1,2 ммоль/л)	14/70
C-реактивный белок (более 3 мг/л)	8/40
Сахарный диабет	4/20
Избыточная масса тела	17/85
Объем талии у женщин более 93 см	9/45
Объем бедер у мужчин более 100 см	11/55
Объем бедер у женщин более 115 см	15/75
Курение	16/80
Недостаточная физическая активность	15/75
Избыточное потребление алкоголя	8/40

Физикальный осмотр пациентов позволил выделить распространенность следующих модифицируемых факторов риска: избыточная масса тела (по ИМТ) – у 17 человек (85%); объем талии у женщин более 93 был зарегистрирован у 9 человек (45%); объем бедер у мужчин более 100 см – 11 человек (55%); объем бедер у женщин более 115 см – 15 человек (75%).

Лабораторные методы диагностики обменных нарушений, в частности, изменение липидного профиля, выявили холестеринемии свыше 5,0 ммоль/л в 65% случаев (13 человек), повышение липопротеинов низкой плотности более 3,0 ммоль/л – в 55% (11 человек), триглицеридемии более 1,7 ммоль/л – у 12 человек (60%), снижение липопротеидов высокой плотности (для мужчин менее 1,0 ммоль/л, для женщин менее 1,2 ммоль/л) – в 70% случаев (14 человек). Таким образом, представленные показатели свидетельствуют о высоком риске развития и атеросклероза у пациентов с НАЖБП.

Эпидемиологические исследования других авторов показывали существенную прогностическую значимость СРБ в аспекте и кардиоваскулярного риска [13, 14]. Так повышение уровня СРП более 3 мг/л регистрировалось у 8 человек (40%).

Отметим, что у 14 человек (70% случаев) НАЖБП сочеталась с АГ, а у 4 человек (20%) – с сахарным диабетом. Полученные нами данные соотносятся с результатами других исследований, показывающих прямую

взаимосвязь развития НАЖБП с ожирением и другими метаболическими нарушениями, как метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и АГ.

У 27% пациентов с НАЖБП (4 чел.) были жалобы на изжогу, у 6 человек (40%) – на отрыжку. По данным ЭФГДС у 13 человек (65%) был верифицирован рефлюкс-эзофагит I степени, у 4 человек (20%) – 2 степени и 3 человека (15%) имели эрозивный вариант ГЭРБ, также 8 пациентов (40%) имели сопутствующую патологию: панкреатиты, гастродуодениты, дуодено-гастральный рефлюкс.

Кардиоваскулярные риски у лиц с НАЖБП были рассчитаны нами в соответствии со стандартными методиками, основанными на многофакторном анализе [15]. Так, согласно рекомендациям общества по атеросклерозу нами была выбрана модель PROCAM, с помощью которой возможно выявить доклиническую стадию атеросклероза и суммарный риск острых эпизодов коронарной патологии на 10 лет. Было выявлено, что согласно шкале PROCAM, у 4 человек из группы риска острой коронарной болезни сердца в 10-ти летний срок составил 65%, у 3 человек – 34%, у 4 человек риск был 45,7% и у оставшихся 2 человек – 20%.

Другой моделью стала система оценки фатального исхода по причине ССЗ – SCORE. В соответствии с анализируемыми факторами риска исследуемые пациенты были распределены по группам: 0-1 – группа низкого

риска; 2-5- группа среднего риска; 5-9- группа высоко-го риска (10-летний риск фатального ССЗ); 9 и выше – группа очень высокого риска. В ходе исследования было установлено, что большее количество пациентов вошло в группу с высоким фатальным риском ССЗ – 8 чел., 55%. Группу со средним риском составили 4 человека (26%) и очень высокого риска - 3 человека (19%).

В результате ультразвукового исследования сердца у 5 человек (25%) эпикардиальный жир составлял 4 мм, у других 5 человек (25%) – 2 мм, у 4 человек (20%) – до 6 мм. У остальных 6 пациентов (30%) эпикардиальный жир не выявлялся.

В последние годы все более широкое признание приобретают хронобиологическая оценка течения заболеваний и хронофармакологический подход к их терапии [16, 17]. Поэтому нами также был изучен ряд хронобиологических показателей сердечно-сосудистой системы у лиц с НАЖБП.

В процессе холтеровского мониторирования редкие наджелудочковые экстрасистолы были обнаружены у 53% обследуемых (8 чел.). По данным СМАД у пациентов с НАЖБП была обнаружена тенденция в повышении величин САД и ДАД в дневное время, в период бодрствования (САД день 165±15 мм рт.ст., ДАД день 90±5 мм рт.ст. и САД ночь 145±5 мм рт.ст., ДАД ночь 82±3 мм рт.ст.). У обследуемых пациентов также наблюдалась преимущественно дневная (64%), а не ночная гипертензия. В том числе наблюдалась тенденция к высокой лабильности профиля АД за сутки, что проявлялось в большой амплитуде изменений величин АД, в утренние часы отмечалось увеличение значений АД. Данные факторы также можно рассматривать как факторы кардиоваскулярного риска у обсуждаемой категории пациентов.

Заключение

В результате проведенного исследования была продемонстрирована высокая распространенность мо-

дифицируемых и немодифицируемых факторов сердечно-сосудистых рисков у больных НАЖБП и ГЭРБ, ведущими из которых были наследственная отягощенность, АГ, недостаточная физическая активность, никотиновая зависимость, избыточное употребление алкоголя. При этом определен спектр изменений по данным лабораторных и инструментальных исследований (повышение уровня СРБ, атерогенная дислипидемия, лабильность АД, экстрасистолия, увеличение значения висцерального и эпикардиального жира) позволяют рассматривать лиц с НАЖБП и ГЭРБ как модель пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, имеющих, в том числе, высокий риск фатальной сердечно-сосудистой патологии и острых коронарных нарушений. ■

Хлынова О.В. - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»; **Лю К.М.** - аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; **Агафонов А.В.** - доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»; **Василец Л.М.** - доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»; **Григориади Н.Е.** - доктор медицинских наук, Пермская краевая клиническая больница; **Тарасова О.А.** - кандидат медицинских наук, Пермская краевая клиническая больница, Автор, ответственный за переписку - Лю К.М. 614067, г. Пермь, ул. Хабаровская, 56-125, тел. +7(982)23-333-23, e-mail: Kristina.Kirakosyan@gmail.com

Литература:

1. Основные статистические показатели в разделе «Здравоохранение» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://docviewer.yandex.ru/view/> (Дата обращения 06.08.2017).
2. Балуюва Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий / Е.В. Балуюва. РМЖ. – 2013. – Т. 21. – № 13. – С. 737-740.
3. Evaluation of endothelial function and estimation of the degree of apoptosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease / O.M. Drapkina, T.A. Deeva, V.T. Ivashkin. TerArkh. – 2015. – . 87. – №5. –Р. 76-83
4. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, et al. Dig Dis. – 2010. – . 28. – P. 155-161.
5. Комишлова К.А., Трошина Е.А., Бутрова С.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 3-11.
6. Селивёрстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. Архив внутренней медицины. -2015. - № 1. - С. 19-26.
7. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with high prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms. Dig Liver Dis. 2012; 44 (12): 1032-1036.
8. The Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Correlate with High Body Mass Index, the Aspartate Aminotransferase. Intern Med. 2015; 54 (24): 3099-3104
9. Gastrointestinal Conditions in the Obese Patient. Adolesc Med State Art Rev. 2016; 27(1): 93-108.
10. The association of insomnia with gastroesophageal reflux symptoms in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease / H. Taketani, Y. Sumida, S. Tanaka, Japan Study Group of NAFLD, et al. J Gastroenterol. – 2014

- . 49. – №7. – 1163-1174.
11. Вахламов В.А., Тюрикова А.В. Обоснование использования новых методов исследования метаболического синдрома в диагностике и лечении пациентов с бронхобструктивными заболеваниями *Современные технологии в медицине.* - 2015. – № 4. - С. 127-134.
 12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторинг ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. - М.: «Медпрактика - М», 2005. - 224 с.
 13. Mauger J.F. Внутрисосудистая кинетика С-реактивного белка и ее взаимосвязь с компонентами метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм.* 2009; 4: 50-61.
 14. Бельков В.В. С-реактивный белок: структура, функции, методы определения, клиническая значимость. *Лабораторная медицина.* 2006; 8: 6–12.
 15. Кательницкая Л.И. Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2007; 5 (3): 35-45.
 16. Потяженко М.М. Хронобиологический подход к терапии артериальной гипертензии в сочетании с ожирением / М.М. Потяженко, Н.А. Люлька, К.В. Шепитько, Н.Л. Соколюк, С.А. Гаевский, Д.Б. Ярулина / *Мир медицины и биологии.* - 2011. - Том 7. - № 2. – С. 112-123.
 17. Селивёрстов П.В., Радченко В.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. *Медицинский альманах.* 2014; 1: 38–40.