

**В. А. Ахмедов<sup>1</sup>, В. В. Пьянников<sup>1</sup>, А. Л. Керученко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Омская государственная медицинская академия  
ул. Ленина, 12, Омск, 644043, Россия

<sup>2</sup> Медико-санитарная часть № 9  
ул. 5-я Кордная, 73, Омск, 644099, Россия  
E-mail: v\_akhmedov@mail.ru

### **ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ И СОСТОЯНИЕ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ**

Проанализировано влияние нарушений толерантности к глюкозе и артериальной гипертензии на внутрипеченочную гемодинамику и состояние печеночной паренхимы у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Под наблюдением находилось 36 пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом. Наличие изменений, по данным УЗИ печени, а также кратковременной эластографии, особенно при обнаружении выраженных изменений с вовлечением внутрипеченочных сосудов, требует интенсификации терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Эпизоды неконтролируемой артериальной гипертензии и гипергликемии у лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, также требуют особого внимания и внесения коррекции в проводимую терапию.

*Ключевые слова:* неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром.

Метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания представляют глобальную проблему здравоохранения [1]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из заболеваний, тесно связанных с метаболическим синдромом (МС) [2]. Данное заболевание представлено двумя основными формами: жировой дистрофией (ЖД) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), имеет своим исходом цирроз печени (ЦП) [3].

Как известно, в понятие метаболический синдром включается наличие атерогенной дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушение углеводного обмена (наличие сахарного диабета 2-го типа либо нарушение толерантности к глюкозе). Данный комплекс патофизиологических изменений несомненно способен влиять как на состояние микроциркуляторного русла печени, так и непосредственно на состояние гепатоцитов.

Опубликованы работы, посвященные оценке гемоперфузии печеночной ткани при хронических вирусных гепатитах и при НАЖБП [4; 5], а также полуколичественной

оценке состояния паренхимы печени при НАЖБП с помощью ультразвукового исследования и кратковременной эластографии [6–8]. Однако исследования, оценивающие влияние показателей МС на состояние печени, представляют определенную редкость, в то время как составляющие МС способны уже на уровне общепатологических процессов изменять состояние гепатоцитов [9]. Таким образом, изучение данной проблемы представляет научный и практический интерес для дальнейшего совершенствования терапевтической практики в отношении больных с НАЖБП и МС.

**Цель** исследования: проанализировать влияние нарушений толерантности к глюкозе и артериальной гипертензии на внутрипеченочную гемодинамику и состояние печеночной паренхимы у больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

#### **Материал и методы**

Под наблюдением находилось 36 пациентов с НАЖБП. Средний возраст больных

составил  $36,42 \pm 2,75$  лет (от 23 до 42 лет). Из них мужчин – 7, женщин – 29. У двоих пациентов отмечен верифицированный ЦП класса В по Child-Pugh в исходе длительного течения НАЖБП.

Диагноз НАЖБП базировался на наличии у всех пациентов интеркуррентной патологии в виде артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, ИБС, ЖКБ, отсутствии хронического вирусного гепатита В и / или С, по данным серологического исследования, отрицании регулярного употребления алкоголя в анамнезе, отсутствии у пациентов признаков ХАИ по тесту «Сетка LeGo», отсутствии дополнительных признаков употребления алкоголя, определения не более 2-х баллов согласно тест-опросника SAGE, наличии повышения активности АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, типичных изменений по данным УЗИ органов брюшной полости.

У всех пациентов изучали клиническое течение заболевания, изменения общих анализов крови и мочи. Проводили биохимические исследования крови: определяли уровень общего белка, активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего холестерина, концентрацию общего, прямого и непрямого билирубина, тимоловую пробу. Инструментальные методы диагностики включали УЗИ органов брюшной полости и эзофагогастродуоденоскопию (ФГДС) для исключения выраженной патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. У больных, по данным УЗИ, оценивалось состояние паренхимы печени с помощью системы баллов, учитывающей яркость печени и гепаторенальный эхо-контраст, глубину затухания сигнала и четкость выраженности внутрипеченочных сосудов и сужение их просвета. Данная система варьирует в оценке от 0 до 6 баллов [6]. Также всем больным проводилась доплерография брюшной полости с определением линейной скорости кровотока в воротной и селезеночной венах (ЛСК ВВ и ЛСК СВ соответственно), диаметра воротной и селезеночной вен (мм), систолической и диастолической скорости кровотока в общей печеночной артерии (сСК ОПА и дСК ОПА соответственно), систолической и диастолической скорости кровотока в селезеночной артерии (сСК СА и дСК СА соответственно), пульсационного и резистентного индек-

сов общей печеночной артерии (Пинд ОПА и Ринд ОПА соответственно), пульсационного и резистентного индексов селезеночной артерии (Пинд СА и Ринд СА соответственно).

Всем больным проведено исследование методом кратковременной эластографии при помощи аппарата «ФиброСкан» («Echosens», Франция). Оценивались средний, максимальный и минимальный коэффициенты эластичности, в КПа.

Для оценки значимости корреляционной связи ( $r$ ) между различными признаками проводился многофакторный корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Все расчеты выполнены с использованием программы SPSS 11.5.0.

#### Результаты исследования и обсуждение

Результаты общеклинических и инструментальных методов обследования пациентов представлены в табл. 1, 2. Необходимо отметить, что у всех пациентов отмечались изменения той или иной выраженности как со стороны общеклинических показателей, так и со стороны значений, полученных при инструментальном исследовании ткани печени. Данный факт еще раз отчетливо свидетельствует о тесной взаимосвязи МС и НАЖБП.

Высокая информативность кратковременной эластографии и УЗИ печени с полуколичественной системой оценки изменений в баллах подтверждена достоверной прямой корреляцией друг с другом:  $r = 0,906$ ,  $p < 0,01$  между значением выраженности изменений в ткани печени в баллах и средним коэффициентом эластичности печеночной паренхимы по данным кратковременной эластографии;  $r = 0,84$ ,  $p < 0,01$  между значением выраженности изменений в ткани печени в баллах и максимальным коэффициентом эластичности по данным кратковременной эластографии;  $r = 0,711$ ,  $p < 0,01$  между значением выраженности изменений в ткани печени в баллах и минимальным коэффициентом эластичности печеночной паренхимы;  $r = 0,361$ ,  $p < 0,05$  между наличием изменений внутрипеченочных сосудов, по данным УЗИ, и средним коэффициентом эластичности пе-

Таблица 1

## Общеклинические показатели у обследованных больных с НАЖБП

Показатель	Нормативные показатели	Больные (n = 36)
Общий билирубин, мкмоль/л	8,5–20,5	15,64 ± 1,42
АлАТ, ед./л	8–54	87,00 ± 11,46
АсАТ, ед./л	16–40	56,83 ± 6,96
ЩФ, ед./л	0–315	350,18 ± 49,07
ГГТП, ед./л	0–45	133,84 ± 27,96
Глюкоза, ммоль/л	3,3–5,5	5,99 ± 0,40
Общий белок, г/л	65–85	72,64 ± 1,01
Тимоловая проба, ед.	1–4	7,02 ± 0,80
Холестерин, ммоль/л	3,7–5,3	5,86 ± 0,18
САД, мм рт. ст.	До 140	157,5 ± 4,3
ДАД, мм рт. ст.	До 90	87,5 ± 2,3

Таблица 2

## Результаты инструментальных методов исследования больных с НАЖБП

Показатель	Больные с НАЖБП
Коэффициент эластичности средний, КПа	8,53 ± 1,06
Коэффициент эластичности максимальный, КПа	12,19 ± 1,85
Коэффициент эластичности минимальный, КПа	7,15 ± 0,71
Выраженность изменений, по данным УЗИ, баллы	1,61 ± 0,27
Количество пациентов с верифицированными изменениями внутрипеченочных сосудов	6
Диаметр воротной вены, мм	11,34 ± 0,28
Диаметр селезеночной вены, мм	6,55 ± 0,22
ЛСК ВВ, см/с	16,61 ± 1,66
ЛСК СВ, см/с	20,01 ± 1,79
сСК ОПА, см/с	103,58 ± 6,32
дСК ОПА, см/с	15,51 ± 0,86
сСК СА, см/с	84,32 ± 5,84
дСК СА, см/с	15,15 ± 1,40
Пинд ОПА	2,39 ± 0,11
Ринд ОПА	0,84 ± 0,01
Пинд СА	2,37 ± 0,15
Ринд СА	0,82 ± 0,01

чеченной паренхимы, по данным кратковременной эластографии;  $r = 0,361$ ,  $p < 0,05$  между наличием изменений внутрипеченочных сосудов и максимальным коэффициентом эластичности печеночной паренхимы.

Значение среднего коэффициента эластичности, по данным кратковременной эластографии печеночной паренхимы, составило  $8,53 \pm 1,06$  КПа, что соответствует стадии F2 по аппаратной шкале; наличие выраженности изменений, по данным УЗИ

печени, составило в среднем  $1,61 \pm 0,27$  баллов. В совокупности с присутствием в исследуемой группе двух больных с наличием сформировавшегося ЦП позволяют предположить активность НАЖБП от умеренной до тяжелой степени с прогрессированием заболевания и постепенным прогрессированием формирования фиброза печени. Данное предположение подтверждается изменением архитектоники органа, выразившимся изменением четкости границ внутripеченочных сосудов и их сужением, по данным УЗИ печени, у 6 пациентов (2 – с ЦП, 4 – с изменениями, по данным лабораторных и инструментальных методов исследования, исключая наличие ЦП). Более того, у всех четверых пациентов с выраженными изменениями внутripеченочных сосудов, по данным УЗИ, либо неоднократно отмечались гипертонические кризы, либо имела место артериальная гипертензия, трудно контролируемая медикаментозными средствами.

Влияние сосудистого компонента установлено при проведении корреляционного анализа. Так, значение САД имело выраженную достоверную положительную корреляцию со средним ( $r = 0,337, p < 0,05$ ) и максимальным ( $r = 0,419, p < 0,05$ ) значениями коэффициента эластичности, по данным кратковременной эластографии паренхимы печени, а ДАД достоверно коррелировало с выраженностью изменений в ткани, печени по данным УЗИ ( $r = 0,435, p < 0,05$ ), с наличием изменений внутripеченочных сосудов ( $r = 0,333, p < 0,05$ ), со средним ( $r = 0,409, p < 0,05$ ) и максимальным ( $r = 0,518, p < 0,01$ ) коэффициентами эластичности, по данным кратковременной эластографии. Кроме того, выявлены достоверные положительные корреляции между ЛСК ВВ и выраженностью изменений, по данным УЗИ ( $r = 0,509, p < 0,01$ ), наличием изменений сосудов ( $r = 0,605, p < 0,01$ ), средним ( $r = 0,385, p < 0,05$ ), максимальным ( $r = 0,521, p < 0,01$ ) и минимальным коэффициентами эластичности ( $r = 0,386, p < 0,05$ ). Также установлены достоверные положительные корреляции сСК ОПА с выраженностью изменений в паренхиме, печени по УЗИ ( $r = 0,597, p < 0,01$ ), со средним ( $r = 0,521, p < 0,01$ ) и максимальным ( $r = 0,549, p < 0,01$ ) коэффициентами эластичности, по данным кратковременной эластографии, и дСК ОПА с выраженностью

изменений в паренхиме печени, по данным УЗИ ( $r = 0,436, p < 0,01$ ), со средним ( $r = 0,36, p < 0,05$ ) и максимальным ( $r = 0,385, p < 0,05$ ) коэффициентами эластичности паренхимы печени.

При проведении корреляционного анализа установлено влияние другой составляющей МС, а именно нарушения толерантности к глюкозе. Уровень глюкозы демонстрировал прямую достоверную положительную корреляцию с выраженностью изменений в ткани печени, по данным УЗИ ( $r = 0,549, p < 0,01$ ), со средним ( $r = 0,611, p < 0,01$ ), максимальным ( $r = 0,564, p < 0,01$ ) и минимальным ( $r = 0,389, p < 0,05$ ) коэффициентами эластичности по данным кратковременной эластографии, сСК ОПА ( $r = 0,354, p < 0,05$ ) и дСК ОПА ( $r = 0,537, p < 0,01$ ).

Течение НАЖБП напрямую ассоциировано с наличием сахарного диабета 2-го типа либо с нарушением толерантности к глюкозе [9; 10]. Таким образом, выраженность нарушений углеводного обмена оказывает непосредственное влияние на развитие стеатоза гепатоцитов, что отражается изменениями морфофункционального состояния печени, по данным УЗИ и кратковременной эластографии.

Значительно труднее объяснить вклад сосудистого компонента МС в развитие патологических изменений в печеночной ткани. Тем не менее нами достоверно установлена прямая взаимосвязь между изменениями в паренхиме печени, изменениями внутрисосудистых структур печени и показателями внутripеченочной и системной гемодинамики.

При артериальной гипертензии возрастает минутный объем крови, следовательно, увеличивается приток крови в портальной системе, что является неблагоприятным фактором прогрессирования портальной гипертензии в соответствии с антеградной теорией портальной гипертензии [4]. Прогрессирование артериальной гипертензии также способствует развитию мезенхимальной дистрофии с последующим артериосклерозом [10]. Развитие артериосклероза приводит к увеличению сосудистого сопротивления вследствие увеличенного притока крови. Подобные изменения могут уже самостоятельно способствовать паренхиматозным дистрофическим процессам в ткани печени, зернистой и баллонной дистрофии [10]. На фоне данных процессов при МС

прогрессирует одновременно существующее нарушение обмена липидов, приводящее к развитию жировой дистрофии. Таким образом, замыкается порочный круг развития стеатоза печени, периодически стимулируемый сосудистыми событиями.

Необходимо отметить, что данная теория никоим образом не противоречит современной теории развития НАЖБП, а именно концепции «двух ударов», где первый «удар» – это развитие стеатоза в результате избыточного поступления свободных жирных кислот в печень, в пользу чего свидетельствует нарушение перфузии органа вследствие увеличения минутного объема крови и сосудистого сопротивления. Второй «удар» – это формирование стеатогепатита, ассоциированного с оксидативным стрессом, чему также способствует изменение микроциркуляторного русла при артериальной гипертензии. Как известно, развитие стеатогепатита приводит к прогрессированию фиброза печени, с возможным формированием цирроза печени.

Более того, данным о возможности замедления прогрессирования темпов фиброза и даже о его обратимости, а также возможностях регенерации паренхимы печени [10–13] противоречит тот факт, что все это возможно до формирования стойких морфологических изменений сосудов [9]. После этого возможна лишь частичная регенерация с относительным восстановлением функции гепатоцитов и незначительным регрессом фиброзных септ [9]. Следовательно, возможности терапии и исход НАЖБП при МС в значительной мере определяются формированием стойких необратимых сосудистых изменений. Первоочередной задачей терапии является их профилактика всеми возможными способами.

## Выводы

1. Отсутствие терапевтического контроля за уровнем глюкозы и показателями артериального давления являются одинаково неблагоприятными для больных с неалкогольной жировой болезнью печени.

2. Наличие изменений, по данным УЗИ печени и кратковременной эластографии, особенно при обнаружении выраженных изменений с вовлечением внутривисцеральных сосудов, требует интенсификации тера-

пии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

3. Эпизоды неконтролируемой артериальной гипертензии и гипергликемии у лиц, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, также требуют особого внимания и внесения коррекции в проводимую терапию.

## Список литературы

1. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. № 3. С. 32–38.

2. Корнеева О. Н., Дранкина О. М., Бувверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 4. С. 21–24.

3. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 3. С. 20–27.

4. Рахманова А. Г., Яковлев А. А., Виноградова Е. Н., Борисов А. Е., Кащенко В. А. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени: Руководство для врачей. СПб., 2006.

5. Дуданова О. П., Белавина И. А. Особенности спленопортального кровотока при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 14–18.

6. Hamaguchi M., Kojima T., Itoh Y., Harano Y., Fujii K., Nakajima T., Kato T., Takeda N., Okuda J., Ida K., Kawahito Y., Yoshikawa T., Okanoue T. The Severity of Ultrasonographic Findings in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Reflects the Metabolic Syndrome and Visceral Fat Accumulation // Am. J. Gastroenterol. 2007. Vol. 102, № 12. P. 2708–2715.

7. Лазебник Л. Б., Винницкая Е. В., Шапошникова Н. А., Хомерики С. Г., Никаноров А. В., Терехин А. А., Воробьева Н. Н., Голованова Е. В. Диагностическая значимость ультразвуковой эластометрии в оценке фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 10–13.

8. Труфанова Ю. М., Топильская Н. В., Морозов С. В., Исаков В. А., Каганов Б. С. Возможности ультразвуковой эластографии печени у лиц с избыточной массой тела //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 5. С. 19–26.

9. Аруин Л. И., Дрозд Т. Н., Есипова И. К., Ивановская Т. Е., Кактурский Л. В., Лебедев С. П., Леонова Л. В., Лушников Е. Ф., Лазюк Е. Ф., Пермяков Н. К., Райхлин Н. Т., Струков А. И., Саркисов Д. С., Серов В. В., Смольяников А. В., Струкова С. М., Турусов В. С., Туманов В. П., Шехтер А. Б. Общая патология человека. М., 1982.

10. Богомолов П. О., Павлова Т. В., Цодиков Г. В., Никитин И. Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004. № 6. С. 11–14.

11. Bataller R., Brenner D. A. Liver Fibrosis // J. Clin. Invest. 2005. Vol. 115, № 2. P. 209–218.

12. Самсонов А. А. Эссенциальные фосфолипиды – «золотой стандарт» в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Мед. вестн. 2007. № 10. С. 1–4.

13. Mato J. M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., Garcia-Buey L., Beltran J., Benita V., Caballería J., Sola R., Moreno-Otero R., Barrao F., Martin-Duce A., Correa J. A., Pares A., Barrao E., Garcia-Magaz I., Puerta J. L., Moreno J., Boissard G., Ortiz P., Rodes J. S-Adenosylmethionine in Alcoholic Liver Cirrhosis: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Clinical Trial // J. Hepatol. 1999. Vol. 30. P. 1081–1089.

*Материал поступил в редколлегию 17.01.2011*

**V. A. Akhmedov, V. V. Pyannikov, A. L. Keruchenko**

#### **THE INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON INTRALIVER BLOOD FLOW AND LIVER TISSUE**

The aim of the study was to analyse influence of high blood pressure and hyperglycemia on intraliver blood flow and liver parenchyma. Materials. There were investigated 36 patients with non-alcoholic fatty liver disease. Results. The changes of liver tissue that found in sonography or transient elastography, especially involving intrahepatic vessels, demands the intensification of the therapy of non-alcoholic liver disease. The episodes uncontrolled of high blood pressure and hyperglycemia also demand the intensification of the therapy of non-alcoholic fatty liver disease.

*Keywords:* non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome.