

На правах рукописи

Тирикова Олеся Владимировна

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иркутск

2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре факультетской терапии

Научный руководитель: **Козлова Наталия Михайловна**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Осипенко Марина Федоровна – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики и внутренних болезней лечебного факультета

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой медицинской реабилитации ДПО

Ведущая организация:

Казанская государственная медицинская академия - филиал
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « » 2023 г. в часов на заседании диссертационного совета 21.2.013.01 при ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России по адресу: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел. (391) 212-53-94

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО КрaсГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России:
<https://krasgmu.ru>.

Автореферат разослан « » 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 21.2.013.01,
кандидат медицинских наук,

ДОЦЕНТ

Богвилене Яна Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще диагностируется во всем мире и считается самым распространенным заболеванием печени в западных странах. К ней относят стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени (de Alwis N.M.W., 2008; Bellentani S., 2009; Villanova N., 2005; Loria P., 2005; Nascimbeni F., 2013; Ивашкин В.Т., 2017; Лазебник Л.Б., 2021).

НАЖБП входит в понятие «жировая болезнь печени» (ЖБП). Термин ЖБП используется в случаях, когда патологоанатом не может быть уверен в истинной этиологии заболевания печени и когда ожирение, алкоголь, сахарный диабет, вероятно, являются факторами, вызвавшими жировые изменения в паренхиме печени. Кроме того, гистологически практически невозможно отличить алкогольную болезнь печени (АБП) от НАЖБП. Отмечается, что гиалин, нейтрофильные инфильтраты Мэллори встречаются при АБП и при НАЖБП (Brunt E., 2007).

НАЖБП тесно связана с дислипидемией, ожирением, резистентностью к инсулину (ИР), гипертонией и в настоящее время рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. (Eslam M., 2020; Eslam M, 2020; Fouad Y., 2020).

По результатам российского исследования DIREG 1 (Драпкина О.М., 2007), распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов составляла 27%, из них у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – цирроз печени. Исследование DIREG 2 (Ивашкин В.Т., 2015) показало, что распространенность НАЖБП составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5%.

Диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни (Ong J.P., 2008) для людей одного и того же возраста и пола, а также является главной причиной увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, причем фиброз наиболее значимым предиктором заболевания.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют наибольшую часть (17,8 млн чел., или 43,3%) смертей, отнесенных к неинфекционным заболеваниям. Несмотря на значительное снижение смертности от ССЗ в большинстве развитых стран за последнее десятилетие, в развивающихся странах число смертей от ССЗ продолжает быстро увеличиваться, что делает ССЗ ведущей и растущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире (Collaborators GBDCoD, 2017).

Ряд клинических исследований подтверждают высокий риск развития сердечно-сосудистых событий при НАСГ, в частности, при повышении уровня холестерина (ХС) более 8,5 ммоль/л (или выше 330 мг/дл) в 4 раза возрастает риск

фатальных ССЗ: при сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – в 9 раз, при наличии гиперхолестеринемии, курения и АГ – в 16 раз (Shalnova S.A., 2005).

Об устойчивой корреляции между повышенным уровнем сывороточных ферментов и увеличением риска ССЗ также сообщалось в многочисленных популяционных исследованиях, доказавших связь умеренного увеличения уровня печеночных ферментов с повышенной смертностью от кардиоваскулярных заболеваний у обоих полов независимо от традиционных факторов риска и компонентов метаболического синдрома (Schindhelm R.K., 2007; Goessling W., 2008; Targher G., 2006).

По мнению ряда авторов, значение НАЖБП, как самостоятельного заболевания, клиницистами недооценено (Grattagliano I., 2008; Loguercio C., 2011; Ratziu V., 2012; Vernon G., 2011). В частности, исследование американских клиницистов показало, что врачи общей практики менее склонны рассматривать НАЖБП в качестве общей причины заболевания печени, чем гастроэнтерологи (Kallman J.B., 2009), а в ходе аналогичного опроса врачей общей практики в Италии было установлено, что лишь 4,7% респондентов указали метаболический синдром и НАЖБП как возможную причину «неопределенной» упорной гипертрансаминаземии (Nascimbeni F., 2013).

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвященные изучению НАЖБП и ее связи с ССЗ, демонстрируют неоднозначные результаты.

НАЖБП признана самым распространенным заболеванием печени. В развитых странах НАЖБП страдают 20-30% взрослого населения (de Alwis N.M.W., 2008; Bellentani S., 2009; Villanova N., 2005; Loria P., 2005; Nascimbeni F., 2013; Ивашкин В.Т., 2017; Лазебник Л.Б., 2021). Отечественные научные работы по эпидемиологии НАЖБП – единичные. Самыми масштабными исследованиями, указывающими на увеличение распространенности данной патологии в РФ с 27 до 37,3%, являются DIREG 1 (Драпкина О.М., 2007) и DIREG 2 (Ивашкин В.Т., 2015).

Однако данные исследования основаны на клинических условиях или группах медицинского осмотра, поэтому не представляют сведения (информацию) о населении в целом, так как опираются лишь на неинвазивные тесты. Перечисленные обстоятельства не позволяют говорить об истинной распространенности заболевания на территории РФ или отдельных ее регионов. Так, по мнению S. Francque (2017) и L. Vonghia (2019) отказ от использования биопсии печени снижает качество данных о распространенности НАЖБП и ее подтипов.

Предполагается, что диагноз НАЖБП связан с более низкой продолжительностью жизни (Targher G., 2007) и является главной причиной повышения смертности от ССЗ (Ong J.P., 2008; Targher G., 2016). До настоящего времени нет однозначных ответов на вопросы: НАЖБП и ССЗ имеют общие факторы риска развития или же НАЖБП способствует развитию ССЗ независимо от этих факторов? Кроме того, неясно, увеличивается ли риск ССЗ у пациентов с простым стеатозом, либо проатерогенным стимулом является

некровоспалительный компонент НАСГ и/или фиброз (Erlinger S., 2011). В доступной литературе встречаются противоречивые данные о взаимосвязи между показателями жесткости печени и показателями, определяющими наличие сердечно-сосудистой патологии. Отсутствие однозначных ответов на вопрос о взаимосвязи между НАЖБП и развитием ССЗ послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Изучить клинико-морфологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциацию с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Задачи исследования

1. Определить выявляемость ЖБП в Иркутской области по результатам аутопсий, ее зависимость возраста.
2. Определить выявляемость НАЖБП в Иркутской области по результатам аутопсий, ее зависимость от пола, возраста, массы тела.
3. Установить ассоциацию НАЖБП с риском смерти от ССЗ.
4. Оценить возрастные особенности пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью.
5. Изучить состояние эндотелия кровеносных сосудов и комплекса интима-медиа в зависимости от форм НАЖБП.
6. Изучить взаимосвязь между показателями жесткости печени и показателями, определяющими наличие сердечно-сосудистой патологии.

Научная новизна исследования

На ретроспективном этапе исследования впервые определена выявляемость ЖБП (22%) и НАЖБП (12,2%) по результатам аутопсии на территории Иркутской области.

Выявлено, что наличие ЖБП ассоциируется с более низкой продолжительностью жизни. Так, шансы достижения 75-летнего возраста у лиц с ЖБП в 3 раза ниже (95% ДИ 2,5-3,8, $p<0,001$), чем при ее отсутствии. Шансы достижения 90-летнего возраста у пациентов с ЖБП уже в 10 раз ниже (95% ДИ 3,2-32,7, $p<0,001$).

Утраченные годы жизни (при расчете индекса DALY на одного человека) составили при стеатозе 13,5 лет и при стеатогепатите 13,6 лет.

Установлено, что НАЖБП выявляется у 46,5% лиц с нормальной массой тела и у 11,8% с пониженной. У пациентов с НАЖБП смертность от ССЗ в 3,3 раза выше (95% ДИ 3,2-32,7, $p<0,001$) по сравнению с лицами без НАЖБП. Риск смерти от ССЗ у мужчин с НАЖБП в 1,4 раза выше (95% ДИ 1,06-1,74, $p<0,05$), чем у женщин. Доминирующая причина смерти (21%) – ИБС. Инфаркт миокарда.

На кросс-секторальном этапе исследования при сравнении пациентов с НАЖБП молодого и среднего возраста частота выявляемости стеатоза и стеатогепатита была сопоставима, однако имелись достоверные различия выявленного фиброза, стадия которого тем выше, чем старше пациенты, что

указывает на длительность заболевания. При этом, чем младше были пациенты, тем чаще у них выявлялась НАЖБП без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний. Так, медиана возраста пациентов с НАЖБП, не имевших кардиоваскулярных заболеваний, составила 37 лет, имевших ГБ – 47 лет, а сочетание ГБ с ИБС – 54 года.

При стеатозе, как и при стеатогепатите, выявлены поражения кровеносных сосудов: эндотелиальная дисфункция плечевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемии, хотя ЭД была более выражена у пациентов со стеатогепатитом (в виде спазма сосуда), по сравнению с таковой у пациентов со стеатозом; увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) экстракраниальных сосудов, частота и выраженность атеросклеротических изменений.

Впервые установлено, что фиброз печени на фоне НАЖБП ассоциируется с более высоким риском возникновения эндотелиальной дисфункции. Выявляемость ЭД у пациентов с НАЖБП и фиброзными изменениями в печени уже на стадиях F1 и F2 (METAVIR) в 1,6 раза выше, чем у пациентов с НАЖБП без фиброзных изменений в печени (95% ДИ 1,2-2,1, $p < 0,05$).

Продemonстрирована взаимосвязь между показателем жесткости печени и показателями, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы или являющимися факторами риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП (риск SCORE, уровень максимального САД, ЭД, ТКИМ), а также антропометрическими показателями (ОТ, ОТ/ОБ).

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования продемонстрировано, что НАЖБП выявляется во всех возрастных группах, ассоциируется с развитием ССЗ, увеличением смертности от ССЗ, особенно у мужчин среднего возраста.

При стеатозе и при стеатогепатите выявлены фиброзные изменения в печени, поражения сосудов в виде эндотелиальной дисфункции и утолщения КИМ. Стадия стеатоза при НАЖБП не менее опасна, чем стадия стеатогепатита в плане развития ССЗ.

Установлено, что фиброз печени на фоне НАЖБП ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией. Выявляемость ЭД у пациентов с НАЖБП и фиброзом на стадиях F1 и F2 в 1,6 раза выше, чем у пациентов с НАЖБП без фиброза печени.

Практическая значимость работы заключается в том, что полученные данные демонстрируют необходимость проведения скрининга НАЖБП на ранних стадиях, желательно еще до появления необратимых фиброзных изменений в печени. Критерии скрининга НАЖБП должны включать не только группу риска с МС, возрастом 50 лет и выше, но и лиц молодого возраста с нормальной массой тела. В скрининг рекомендуется включить проведение эластометрии для выявления фиброзных изменений в печени, пробы реактивной гиперемии для выявления эндотелиальной дисфункции и измерение толщины КИМ экстракраниальных сосудов.

Внедрение в практику

Результаты исследования и практические рекомендации используются при чтении лекций на кафедре факультетской терапии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России по программам ординатуры и дополнительного профессионального образования, а также используются в лечебно-диагностическом процессе в терапевтическом отделении ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России Факультетские клиники и поликлинике №3 ОГБУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 3».

Методология и методы исследования

Проведенное исследование основывается на принципе комплексного подхода к изучению морфологических, клинических особенностей течения НАЖБП. Работа базируется на методологии научного познания с последовательным использованием доказательств. Применялись общенаучный метод (сравнительно-сопоставимый) и частично-научные методы (клинические, лабораторные, инструментальные, статистические).

Диссертационная работа выполнена по результатам исследований за период 2013-2017 гг., проведенных на базах: ГУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», патологоанатомическое отделение ГБУЗ ИОКБ ордена «Знак почета», терапевтическое отделение Клиник ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России г. Иркутска, хирургическое отделения ОГАУЗ «Ангарская городская больница №1».

Данное исследование осуществлялось в 3 этапа.

На первом этапе анализировались литературные источники, посвященные изучаемой проблеме. За весь период были изучены 179 источников, из них 16 – на русском и 163 – на иностранных языках.

На втором этапе был проведен ретроспективный анализ результатов 7 246 аутопсий, выполненных в 2012 г. на базе ГУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», ретроспективный анализ результатов 2 220 аутопсий, выполненных в 2010-2012 гг. на базе патологоанатомического отделения ГБУЗ ИОКБ ордена «Знак почета», кросс-секторальный анализ данных обследования 64 пациентов с НАЖБП и 23 здоровых добровольцев.

На третьем этапе произведен статистический анализ полученных данных. При статистическом анализе данные различия сравниваемых показателей считались значимыми при $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Выявляемость ЖБП по результатам аутопсий составила 22%. Жировые изменения в печени были выявлены во всех возрастных группах и не зависели от пола. ЖБП ассоциируется с более низкой продолжительностью жизни.

2. Наличие НАЖБП ассоциируется с более высоким риском смерти от ССЗ. Относительный риск смерти от ССЗ у мужчин с НАЖБП в 1,4 раза выше, чем у женщин. Доминирующая причина смерти – это ИБС. Инфаркт миокарда.

3. Формирование фиброза печени начинается уже на стадии стеатоза и выявляется у 43% пациентов, при стеатогепатите фиброз выявляется у 72,4% пациентов. При стеатозе у 77%, при стеатогепатите у 83% пациентов выявлена эндотелиальная дисфункция, а также атеросклеротические изменения в экстракраниальных сосудах (атеросклеротические бляшки экстракраниальных сосудов выявлены у 3% пациентов со стеатозом и 14% пациентов со стеатогепатитом).

4. Уже на стадиях F1 и F2 (METAVIR) у пациентов с НАЖБП фиброз печени ассоциируется с риском возникновения эндотелиальной дисфункции. Выявлена взаимосвязь между показателями жесткости печени и показателями, определяющими наличие сердечно-сосудистой патологии, такими как риск SCORE, уровень максимального САД, ЭД, ТКИМ, а также антропометрическими показателями, как ОТ, ОТ/ОБ.

Степень достоверности и апробации результатов

Применение современных методов обследования 64 пациентов с НАЖБП и 23 практически здоровых добровольцев, анализ 9 466 актов патологоанатомических вскрытий, использование информативных методик статистического анализа позволили получить достоверные результаты.

Материалы настоящего исследования были представлены на областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии» (Иркутск, октябрь 2015); научно-практической конференции «Хронический вирусный гепатит С: современные аспекты диагностики и лечения» (Иркутск, март 2015); VI Международной конференции «Заболевания сердца в холодной климатической зоне» (Китай, Харбин, июль 2016); XVI Сибирской гастроэнтерологической конференции (Иркутск, июнь 2016); XXIII Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, октябрь 2017); Евразийском научном объединении (Москва, март 2021); XIII Международной научной конференции (США, Нью-Йорк, март 2021); Региональном конгрессе РКО «Кардиология, коморбидность и психосоматика 2022» (Иркутск, июнь 2022).

Для статистического анализа данных применялся пакет статистических программ «Statistica 13» Windows. Первичная документация и материалы статистической обработки проверены и признаны достоверными.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни и общая врачебная практика» ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №10 от 23.06.2022).

По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 9 статей в рецензируемых научных журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской

Федерации в список изданий, рекомендуемых для публикаций основных научных результатов диссертационных работ.

Диссертация изложена на 177 страницах машинописного текста; иллюстрирована 70 таблицами и 49 рисунками. Список литературы содержит 179 источников, в том числе 16 – отечественных авторов и 163 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с разрешения Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №1 от 27.11.2013) с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Word Medical Association Declaration of Helsinki (1964 г., 2000 ред.).

Работа проводилась в три этапа.

Этап 1-й. С целью изучения выявляемости жировой болезни печени был проведен ретроспективный анализ результатов 7 246 аутопсий. Данная цель была связана с невозможностью проведения дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП по данным гистологии печени и недостаточности анамнестических данных. Объектом исследования явилась медицинская документация «Акт патологоанатомического вскрытия», на основании которого изучались причины смерти, гистологические данные поражения печени и сердечно-сосудистой системы (состояние миокарда, коронарных сосудов) у лиц с жировым поражением печени. Критерии включения: наличие в протоколах данных по морфологическому исследованию печени и сердечной мышцы, сосудов. Критерии исключения: неполная информация о возрасте, причине смерти, возраст младше 17 лет.

Этап 2-ой. Для изучения возможной ассоциации НАЖБП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы проведен ретроспективный анализ результатов 2 220 аутопсий. Объект исследования: медицинская документация «Акт патологоанатомического вскрытия», «История болезни». Критерии включения в ретроспективное исследование: наличие установленного патологоанатомического диагноза НАЖБП, подтверждённого данными истории болезни (анамнез (исключение приема гепатотоксичных доз алкоголя), УЗИ печени); наличие установленного патологоанатомического диагноза ССЗ, одно из осложнений которого послужило причиной смерти. Критерии исключения: вирусные гепатиты В и С, туберкулез, сифилис, ВИЧ; пациенты, получавшие химиотерапию и имевшие в анамнезе употребление алкоголя, наличие алкогольных стигм.

Этап 3-й. Кросс-секторальный анализ данных обследования 64 пациентов с НАЖБП и 23 здоровых добровольцев (ГКС). Каждый пациент получил

подробную информацию о проводимом исследовании и дал информированное согласие на участие в исследовании.

Характеристика исследуемых групп:

Группа 1 – включала 32 пациента молодого возраста Ме 37,0 [31,50; 43,00].

Группа 2 – включала 32 пациента среднего и пожилого возраста Ме 54,0 [51,00; 56,50]. Все исследуемые 1-ой и 2-ой групп имели подтвержденный диагноз НАЖБП, не имели СД или нарушений толерантности к глюкозе.

Группа 3 – группа клинического сравнения состояла из 23 здоровых добровольцев молодого возраста Ме 36,0 [31,00; 42,00].

В целях более подробного изучения НАЖБП все пациенты были разделены на 2 подгруппы: подгруппа 1 – в нее вошли пациенты из обеих ИГ, имевшие стеатоз ($n = 35$); подгруппа 2 – в нее вошли пациенты из обеих ИГ, имевшие стеатогепатит ($n = 29$).

В целях изучения ассоциации НАЖБП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы все пациенты были разделены на 3 подгруппы: подгруппа 1 – НАЖБП без ССЗ ($n = 18$); подгруппа 2 – НАЖБП+ГБ ($n = 37$); подгруппа 3 – НАЖБП+ГБ+ИБС ($n = 9$).

Ранжирование по возрасту осуществлялось в соответствии с возрастной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Критерии включения в исследуемые группы:

1. Возраст от 25-44 лет (ИГ1) и от 45-64 (ИГ2).
2. Признаки жирового поражения печени по данным УЗС – «белая печень».
3. Изменения в биохимических анализах крови, характерные для НАЖБП: без изменений или повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ, но не более чем в 4-5 раз), ГГТ, ЩФ и билирубина (не более чем в 2 раза), отклонения в липидном профиле, характерные для метаболического синдрома – повышение содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение уровня ХС-ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин).

Критерии включения в группу сравнения 3-го этапа:

1. Практически здоровые люди в возрасте 25-44 года.
2. Отсутствие каких-либо клинических или лабораторно-инструментальных признаков поражения печени.

Критерии исключения из исследуемых групп 3-го этапа:

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 (приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется НАЖБП, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл в неделю для женщин).
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 (гастро-пластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки), наличие сахарного диабета или НТГ (нарушение толерантности к глюкозе).

Диагноз НАЖБП был установлен на основании характерных сонографических изменений структуры печени и (или) изменений в биохимическом анализе крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин, липидограмма), а также с учетом анамнестических данных, результатов тестов (CAGE, MAST).

Обследование 87 пациентов включало: сбор жалоб, анамнеза, осмотр с оценкой антропометрических данных, исследование биохимических показателей крови и липидограммы, УЗИ органов брюшной полости, эластографию, УЗС экстракраниальных сосудов с оценкой толщины комплекса интима-медиа и оценку функции эндотелия, биопсию печени (была выполнена 9 пациентам).

Лабораторные методы. Концентрацию ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ в сыворотке крови определяли энзиматическими методами. Билирубин определяли диазометодом методом Jendrassic–Grof 1938. Аминотрансферазы определяли с помощью диагностических наборов Bioclinica методом Reitman и Frencel (1957). Щелочную фосфатазу определяли по методу O.A. Bessey (1946). Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом.

Ультрасонографическое исследование печени проводилось на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе («Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) с использованием конвексного датчика в режиме сканирования В с частотой 2,5-5,0 МГц. Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени считали: дистальное затухание эхосигнала, диффузную гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), нечеткость и обеднение сосудистого рисунка.

Эластография. Непрямая эластография печени проводилась при помощи аппарата FibroScan (Echosens, Франция). Оценка степени выраженности фиброза печени была проведена с помощью шкалы «METAVIR».

Проба реактивной гиперемии (ПРГ). Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия использовали доплерометрическое измерение диаметра плечевой артерии при помощи цифрового ультразвукового сканирующего комплекса («Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) в покое и во время ПРГ. Исходно измеряли диаметр плечевой артерии в покое с помощью линейного датчика 7 МГц. Для оценки эндотелий-зависимой вазодилатации проводили ПРГ по методике D.S. Celermajer. Изменения диаметра сосудов выражали в процентах по отношению к исходной величине.

Ультразвуковое исследование каротидных сосудов. Дуплексное исследование сонных артерий проводили на цифровом ультразвуковом сканирующем комплексе («Sonolim Versa Plus», Siemens, Германия) с использованием высокочастотного ультразвукового датчика 7 мГц в режиме В и режиме цветного доплеровского картирования.

Биопсия печени была выполнена 9 пациентам. Пункционную биопсию печени проводили по методу Х.Х. Мансурова (1964). Срезы биоптатов окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван-Гизону и серебрением по Футу.

Статистический анализ. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 13» Windows. В работе использовались непараметрические методы статистического анализа. Данные представлены как Me [0,25; 0,75], где Me – медиана вариационных рядов 0,25; 0,75 – интерквартильный размах в виде 25 и 75 квартилей. При сопоставлении двух несвязанных групп применялся U-критерий Манна–Уитни. Качественные показатели сравнивались с помощью критерия Chi-Square Пирсона с поправкой на точный критерий Фишера (при вводимых данных меньше 10). Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Использовали методы расчета «отношение шансов» и «относительного риска». Для оценки значимости рассчитывали границы 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Для проведения расчета DALY использовали методологию, представленную Всемирным банком в отчете «Инвестиции в здоровье» (1993).

Результаты исследования и их обсуждение

Выявляемость ЖБП среди населения Иркутской области по данным аутопсий. Выявляемость жировой болезни печени среди жителей Иркутской (на основании 7 246 аутопсий) составила 22% ($n = 1\ 602$). Достоверных гендерных различий не обнаружено: мужчин 1 061 (22,2%) и женщин 541 (21,8%) ($p = 0,64$).

Жировое поражение печени выявлялось во всех возрастных группах, и преобладало у людей среднего возраста (рисунок 1).

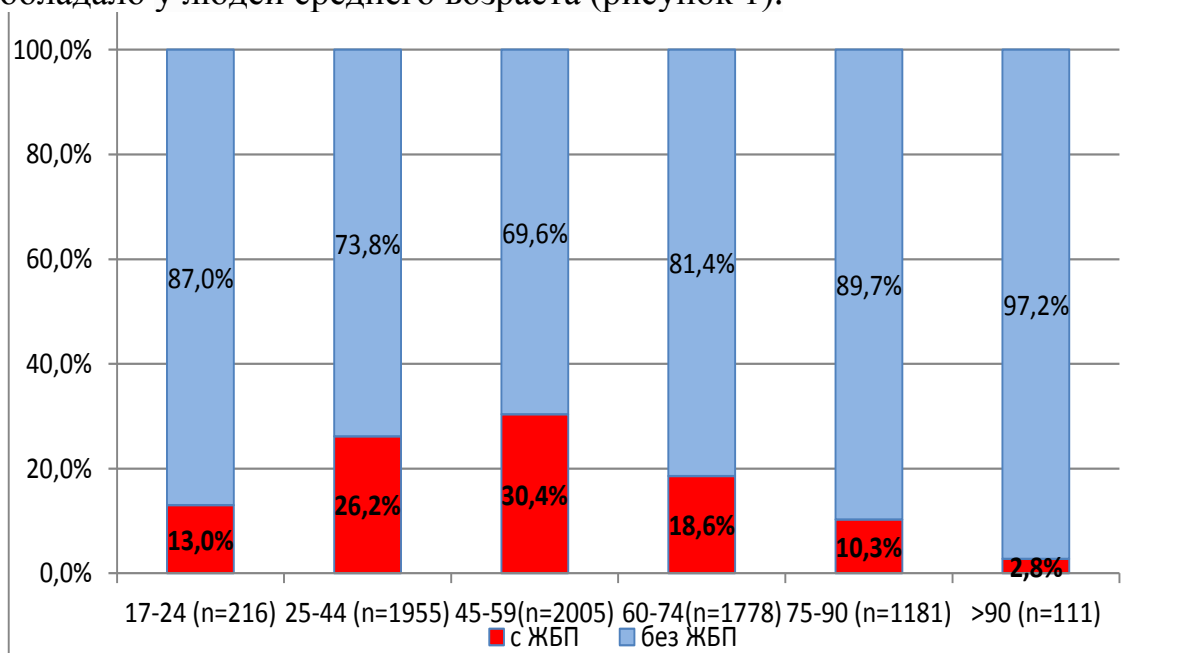


Рисунок 1 – Выявляемость ЖБП по данным аутопсии ($n = 7246$) в возрастных группах

Среди мужчин молодого и юного возраста ЖБП выявлялась чаще, чем среди женщин ($p<0,05$), в то время как в группах среднего и пожилого возраста различий не обнаружено ($p>0,05$), в группе старческого возраста ЖБП выявлялась чаще у женщин, чем у мужчин ($p<0,05$). Представив на графике ЖБП в виде динамического процесса, развивающегося во времени, мы выяснили, что у мужчин выявляемость ЖБП в 1,8 раза выше, чем у женщин и составляет $y = 0,75$ случая в год, достигая максимальной величины в возрасте $50\pm 0,24$ лет, в то время как у женщин выявляемость ЖБП была $y = 0,4$ случая в год, достигая максимального значения в возрасте $55\pm 0,67$ лет. Темп снижения ЖБП также преобладал у мужчин и был зафиксирован после 50 лет, скорость регрессии составила $y = -0,91$ случая в год. У женщин регрессия наблюдалась после 55 лет, скорость снижения частоты выявляемости ЖБП была $y = -0,37$ случая в год, что в 2,4 раза меньше, чем у мужчин (рисунок 2).

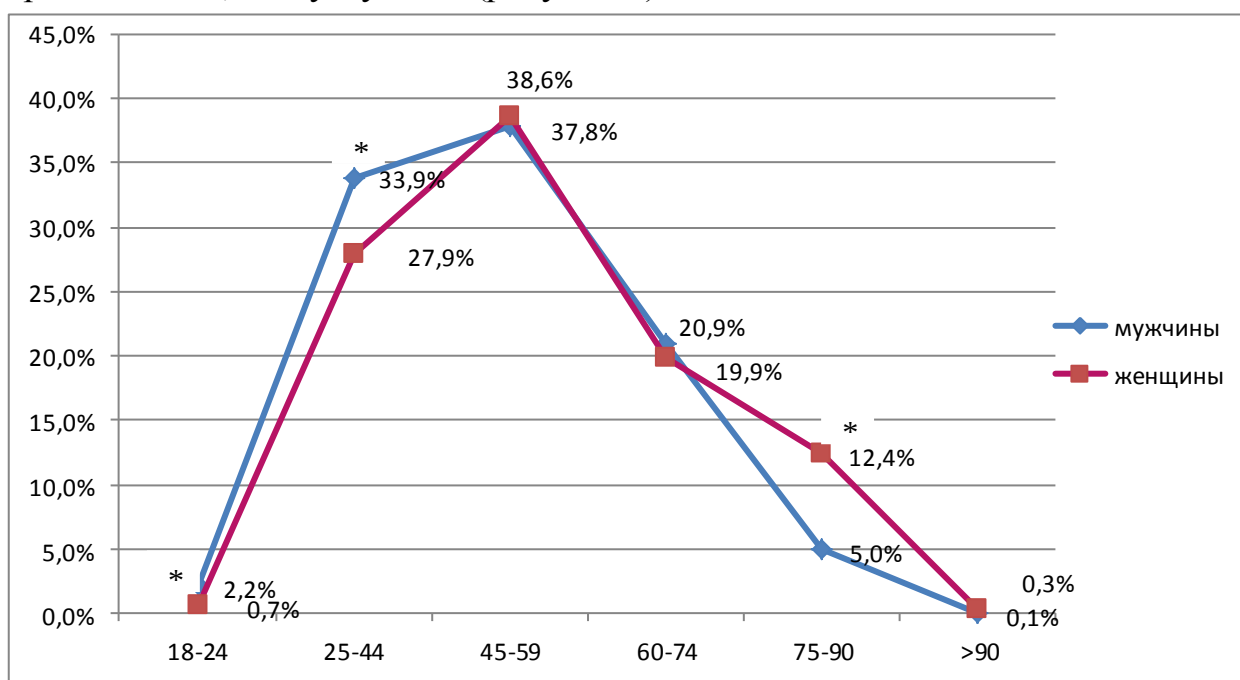


Рисунок 2 – Распределение ЖБП в возрастных группах у мужчин и женщин (%) по данным аутопсии

Гистологическое изучение характера поражения печени позволило установить, что в 1 411 (88,8%) случаев картина соответствовала стеатозу, в 137 (8,55%) стеатогепатиту и в 52 (3,25%) циррозу печени. Близкие результаты были представлены в исследовании DIREG 1: 80,3%, 16,8% и 2,9% случаев соответственно. Стеатогепатит достоверно чаще обнаруживался у женщин – 10,7% против 7,4% ($p<0,05$), а стеатоз у мужчин – 89,3% против 85,6% ($p<0,05$).

Чтобы выявить наличие/отсутствие влияния ЖБП на продолжительность жизни, мы провели расчет показателей отношения шансов недожития до возраста 75 лет (старческий возраст) и недожития до возраста 90 лет (возраст долгожителей). Было установлено, что при наличии ЖБП шансы достижения 75-летнего возраста в 3 раза ниже, а шансы достижения 90-летнего возраста в 10 раз

ниже, чем при ее отсутствии. Это свидетельствует о том, что ЖБП ассоциируется с более низкой продолжительностью жизни ($p < 0,001$).

Выявляемость НАЖБП по данным аутопсий и ассоциация НАЖБП со смертностью от ССЗ.

Выявляемость НАЖБП по данным ретроспективного исследования 2 220 аутопсий, проведенного на базе ГУЗ «Иркутское областное патологоанатомическое бюро», составила 12,2% ($n = 271$).

При сравнении выявляемости НАЖБП по возрастным группам мы обнаружили различия между мужчинами и женщинами: в группе среднего возраста у мужчин НАЖБП выявлялась чаще, чем в группе среднего возраста у женщин ($p < 0,05$), в других возрастных группах значимых различий нет (таблица 1).

Таблица 1 – Выявляемость НАЖБП у мужчин и женщин - абс.числ.(%) по данным аутопсии

Пол	Возраст						Всего
	юные	молодые	средний	пожилой	старческий	долгожители	
	17-24	25-44	45-59	60-74	75-90	>90	
Мужчины	3 (2%)	9 (7%)	55 (43%)	44 (34%)	18 (13%)	1 (1%)	130 (100%)
Женщины	4 (3%)	15 (11%)	41 (29%)	57 (40%)	21 (15%)	3 (2%)	141 (100%)
р м-ж	0,78	0,28	0,023*	0,26	0,8	0,3	

Примечание: р – Chi-Square , * – достоверные различия $p < 0,05$, р – сравнение м и ж.

У лиц с НАЖБП избыточная масса тела была у 113 (41,7%), нормальная у 126 (46,5%), недостаточная у 32 (11,8%). Среди лиц с избыточной массой тела преобладали женщины – 65,5%, мужчин было 34,5% ($p < 0,05$).

Была установлена взаимосвязь, которой мы не встречали в ходе обзора литературы у других исследователей: имелась корреляция между толщиной ПЖК в области передней брюшной стенки и массой печени у мужчин ($r = +0,41$; $p < 0,05$), в то время как у женщин данная взаимосвязь не обнаружена.

В настоящее время высказывается мнение о том, что НАЖБП является главной причиной повышения смертности от ССЗ. Полученные нами данные также на это указывают. Так, ССЗ, как непосредственная причина смерти, при НАЖБП были выявлены в 133 (49,1%) случаях, причем, среди мужчин чаще, чем у женщин – 56,9% и 41,8% соответственно ($p < 0,05$). Относительный риск смерти от ССЗ у мужчин был в 1,4 (95% ДИ 1,1-1,7; $p < 0,01$) раза выше, чем у женщин.

Доминирующей причиной смерти от ССЗ у пациентов с НАЖБП (по данным нашего ретроспективного исследования) был инфаркт миокарда, который у мужчин был в 21%, а у женщин в 12%, на втором месте ОНМК – 17% и 11% соответственно. Пик смертности от ССЗ у пациентов с НАЖБП приходился на средний и пожилой возраст, соответственно 38% и 45%.

При расчете относительного риска было выявлено, что среди лиц с НАЖБП частота смерти от ССЗ в 3,3 раза выше по сравнению с теми, кто не имел НАЖБП

(95% ДИ 2,8-3,9; $p < 0,01$). Полученные результаты развивают и поддерживают гипотезу того, что НАЖБП может быть вовлечена в патогенез ССЗ.

В нашем кросс-секторальном исследовании ($n = 87$), которое включало 3 группы пациентов (группа молодого возраста, группа среднего и пожилого возраста и группа клинического сравнения), мы постарались проследить ассоциацию НАЖБП с сердечно-сосудистой патологией и ответить на следующие вопросы. Первый вопрос: НАЖБП и ССЗ имеют общие факторы риска развития или же НАЖБП способствует сердечно-сосудистым заболеваниям независимо от этих факторов? Второй вопрос: увеличивается ли риск ССЗ у пациентов с простым стеатозом, либо проатерогенным стимулом является некрвоспалительный компонент НАСГ и/или фиброз?

Было установлено, что пациенты с НАЖБП молодого возраста ($n = 32$) не предъявляли жалоб на боль, дискомфорт в области печени. Тем не менее, по сравнению с группой клинического сравнения ($n = 23$), у них чаще встречалось абдоминальное ожирение и избыточная масса тела: ИМТ Me 30,5 [28,5; 35], против Me 23 [20,00; 25,00] ($p = 0,004$), ОТ (см) у мужчин Me = 107 [96;115] против Me = 85 [82; 88] ($p = 0,002$), ОТ (см) у женщин Me = 98 [90; 110] против Me = 68 [66; 70] ($p = 0,0001$), ОТ/ОБ – Me = 0,95 [0,9; 1,03] против Me = 0,75 [0,71; 0,85] ($p = 0,000$), присутствовали сопутствующие заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы: ИБС – 1 (3,1%); ГБ – 18(56,2%): ГБ 1ст – 10 (31,3%), ГБ 2ст – 7 (21,9%), ГБ 3ст – 1 (3,1%).

В группе пациентов с НАЖБП молодого и среднего возраста мы отметили прогрессирование неблагоприятной симптоматики: у пациентов среднего возраста по количеству сопутствующих ССЗ, по более высокому риску SCORE ($p < 0,05$), в липидограмме значимо выше были уровни ЛПОНП и ТГ ($p < 0,05$). Кроме того, в средней возрастной группе фиброзные изменения печени выявлялись чаще, а стадия фиброза была выше, чем у лиц молодого возраста, имевших НАЖБП ($p < 0,05$). Реакция сосудистой стенки при проведении ПРГ у исследуемых в ГКС и группе пациентов молодого возраста с НАЖБП достоверно отличалась ($p < 0,05$). В ГКС патологических реакций не было установлено ни у одного человека, а в обеих исследуемых группах была диагностирована эндотелиальная дисфункция, причем у пациентов среднего возраста ЭД была у 87,5%, а у пациентов молодого возраста у 71,9% ($p > 0,05$) человек (таблица 2).

Таблица 2 – Наличие эндотелиальной дисфункции в основных клинических группах с НАЖБП – абс.число (%).

abs. число (%).

Эндотелиальная дисфункция	Группа	
	молодого возраста с НАЖБП(<i>n</i> = 32)	среднего возраста с НАЖБП (<i>n</i> = 32)
имеется	23 (71,9%)	28 (87,5%)
отсутствует	9 (28,1%)	4 (12,5%)
р	0,13	
Примечание: р – критерий Chi-Square , *– достоверные различия <i>p</i> <0,05.		

Чтобы изучить ассоциацию атеросклероза с НАЖБП, мы провели измерение толщины КИМ каротидных сосудов в основных исследуемых группах и ГКС. У пациентов молодого и среднего возраста наблюдалось значительное утолщение толщины КИМ по сравнению с ГКС ($p < 0,05$), причем в группе среднего возраста с НАЖБП утолщение было более выражено, чем в группе молодых с НАЖБП ($p < 0,05$). Полученные данные указывают на то, что у лиц, страдающих НАЖБП, с возрастом происходит увеличение ТКИМ (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнение толщины КИМ в основных клинических группах (Ме, верхний и нижний квартиль)

Группа	Толщина КИМ, мм
ГКС ($n = 23$)	Ме = 0,6 [0,6; 0,7]
Молодого возраста с НАЖБП ($n = 32$)	Ме = 1,0 [0,8; 1,0]
Среднего возраста с НАЖБП ($n = 32$)	Ме = 1,1 [1,0; 1,3]
p^1	$p = 0,0000^*$
p^2	$p = 0,0002^*$
p^3	$p = 0,0000^*$
Примечание: p – критерий Манна-Уитни, * – достоверные различия $p < 0,05$, p^1 – сравнение ГКС и гр. молодого возраста с НАЖБП; p^2 – гр. молодого возраста с НАЖБП и гр. среднего возраста с НАЖБП; p^3 – сравнение ГКС и гр. среднего возраста с НАЖБП.	

Полученные нами данные не противоречат мнению других исследователей, полагающих, что течение НАЖБП, как правило, длительное. При этом у большинства пациентов отмечается повышение активности трансаминаз и наличие холестаза. Морфологически же НАЖБП даже на стадии стеатогепатита характеризуется преимущественно минимальной или умеренной активностью воспалительного процесса в печени.

Мы провели сравнение пациентов в подгруппах стеатоза ($n = 35$) и стеатогепатита ($n = 29$) по множеству показателей: пол, возраст, анамнез (курение), антропометрия (ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ), физикальные данные (максимальное САД, ЛПИ), лабораторные данные (липидограмма, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и кардиоваскулярного риска SCORE – по всем показателям значимых различий не было ($p > 0,05$), кроме уровня печеночных трансаминаз и ЩФ: уровень АЛТ, АСТ и ЩФ среди лиц, страдавших стеатогепатитом, превышал нормальные величины и был значимо выше, чем у пациентов со стеатозом ($p < 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение биохимических показателей печени у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом (Ме, верхний и нижний квартиль)

Группа	АСТ, ед./л	АЛТ, ед./л	Козф. де Ритиса	Билирубин, мкмоль/л	ЩФ, ед./л	ГГТ, ед./л
Стеатоза ($n = 35$)	Ме = 20,0 [15,3; 29,0]	Ме = 23,0 [16,0; 30,0]	Ме = 0,93 [0,83; 1,08]	Ме = 15,5 [12; 17]	Ме = 199,0 [165; 220]	Ме = 33 [27; 42]
Стеатогепатит а ($n = 29$)	Ме = 41,0 [36,4; 49,0]	Ме = 43,0 [13,5; 96,0]	Ме = 0,97 [0,67; 1,11]	Ме = 17 [12; 20]	Ме = 234 [186; 307]	Ме = 37 [35; 50]

р	0,0000*	0,0000*	0,9	0,18	0,02*	0,07
Примечание: р – критерий Манна–Уитни, * – достоверные различия $p < 0,05$.						

Остальные биохимические показатели не имели различий ($p > 0,05$), в том числе и показатели липидограммы.

Для изучения возможной взаимосвязи показателей липидограммы с уровнем трансаминаз был проведен корреляционный анализ, в ходе которого установлена умеренная положительная взаимосвязь между уровнями ОХ и АСТ ($r = +0,28$, $p < 0,05$) и между уровнями ОХ и АЛТ ($r = +0,26$, $p < 0,05$) у всех пациентов, имевших НАЖБП. Повышение уровня ЛПНП в основных исследуемых группах также было взаимосвязано с повышением уровня АСТ ($r = +0,38$, $p < 0,05$) и с повышением уровня АЛТ ($r = +0,31$, $p < 0,05$). Поскольку гиперхолестеринемия считается фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний, а повышенный уровень трансаминаз определенно указывает на протекающие в печени патологические процессы, то наличие подобных взаимосвязей может указывать на ассоциацию НАЖБП с атеросклерозом.

В исследовании P.S. Dulai и его соавторы (2017г.) определили степень фиброза как наиболее важный предиктор, не только связанный с патологией печени, но и общей смертностью, независимо от наличия стеатогепатита. Результаты нашего кросс-секторального исследования позволяют согласиться с мнением об опасности стеатоза: фиброзные изменения печени выявлялись у пациентов со стеатогепатитом чаще, чем при стеатозе, соответственно 72,4% и 43% ($p < 0,05$), при этом выраженность фиброза в группе стеатогепатита была выше. Фиброзные изменения соответствовали стадиям F1 и F2 по классификации METAVIR.

Можно предположить, что развитие фиброза печени увеличивается и под влиянием цитолиза гепатоцитов, который можно выявить по уровню трансаминаз печени. Нами была обнаружена взаимосвязь между показателями жесткости печени и уровнем АСТ ($r = +0,38$, $p = 0,002$): чем выше уровень АСТ, тем выше жесткость печени.

Поскольку эндотелиальная дисфункция рассматривается как раннее проявление нарушения метаболизма эндотелиоцитов, что является важным компонентом патогенеза АГ и ИБС, мы провели и изучили результаты ПРГ среди лиц со стеатозом и стеатогепатитом.

Эндотелиальная дисфункция была выявлена в 27 (77%) случаях в подгруппе стеатоза и 24 (83%) случаях в подгруппе стеатогепатита, различия недостоверны ($p > 0,05$). Однако вид патологической реакции плечевой артерии в ответ на проведение ПРГ отличался: среди лиц со стеатогепатитом чаще отмечался спазм сосуда – 8 (28%), чем у пациентов со стеатозом – 2 (5,5%) ($p = 0,017$). При обеих формах НАЖБП была выявлена взаимосвязь между показателями жесткости печени и реакцией сосудистой стенки при проведении ПРГ: чем больше была жесткость печени, тем сильнее проявлялась выраженность эндотелиальной дисфункции ($r = -0,52$, $p < 0,05$).

Важно отметить, что при стеатогепатите взаимосвязь эндотелиальной дисфункции с выраженностью фиброзных изменений в печени была более сильная, чем при стеатозе ($r = -0,69$, $p < 0,01$ и $r = -0,44$, $p < 0,01$ соответственно).

Наши результаты позволяют предположить, что НАЖБП несет в себе повышенный риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в увеличении ТКИМ. У пациентов со стеатозом и стеатогепатитом мы не обнаружили значительной разницы ТКИМ ($p > 0,05$), но в обеих подгруппах она была выше нормальных значений. В подгруппе стеатоза утолщение КИМ каротидных сосудов было выявлено у 29 (83%) пациентов, а в подгруппе стеатогепатита у 18 (62%) пациентов. Это позволяет предполагать, что атеросклеротические изменения в каротидных сосудах встречаются при обеих формах НАЖБП. Характерно, что у пациентов со стеатогепатитом атеросклеротические бляшки выявлялись чаще, чем при стеатозе – 14% против 3%.

И при стеатозе, и при стеатогепатите мы обнаружили умеренную положительную взаимосвязь показателей жесткости печени (кПА) с ТКИМ ($r = +0,57$, $p < 0,05$ и $r = +0,43$, $p < 0,05$ соответственно): чем выше жесткость печени, тем больше ТКИМ.

Нами была выявлена взаимосвязь между показателем жесткости печени (кПа) и показателями, характеризующими состояние ССС или являющимися фактором риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП ($n = 64$), такими как кардиоваскулярный риск SCORE ($r = +0,4$, $p < 0,01$) и максимальный уровень САД ($r = +0,27$, $p = 0,03$), ОТ (см) ($r = +0,31$, $p = 0,013$), ОТ/ОБ ($r = +0,3$, $p = 0,017$).

Расчет относительного риска показал, что фиброз печени является фактором, ассоциированным с эндотелиальной дисфункцией. Наличие фиброза увеличивает риск развития ЭД в 1,6 раза по сравнению с группой, где фиброза не выявлено (95% ДИ 1,2-2,1, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Выявляемость ЖБП в Иркутской области по данным аутопсии составила 22%. ЖБП встречалась во всех возрастных группах, но чаще в средней возрастной группе – 30,4%.

2. Выявляемость НАЖБП среди жителей Иркутской области по данным аутопсии составила 12,2%. Чаще НАЖБП выявлялась у мужчин среднего возраста. В 46,5% случаев у лиц с НАЖБП масса тела была нормальной.

3. Продемонстрирована более высокая вероятность развития фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП, при этом у мужчин в 1,4 раза чаще, чем у женщин.

4. Установлено что, чем младше были пациенты с НАЖБП, тем чаще у них встречалась НАЖБП без сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний. Так, медиана возраста пациентов с НАЖБП, не имевших кардиоваскулярных заболеваний, составила 37 лет, имевших ГБ – 47 лет, а сочетание ГБ с ИБС – 54 года.

5. При стеатозе и стеатогепатите имелись схожие изменения состояния кровеносных сосудов: частота ЭД, увеличения ТКИМ экстракраниальных сосудов, частота и выраженность атеросклеротических изменений. Однако при стеатогепатите ЭД в виде спазма плечевой артерии выявлялась чаще, чем при стеатозе.

6. Выявлено, что фиброз печени начинается на стадии стеатоза и уже на стадиях F1 и F2 (METAVIR) ассоциируется с риском развития ЭД, при этом установлена взаимосвязь между показателями жесткости печени и показателями, определяющими наличие сердечно-сосудистой патологии (риск SCORE, уровень максимального САД, ЭД, ТКИМ), а также антропометрическими показателями (ОТ, ОТ/ОБ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включение диагностики НАЖБП в план диспансеризации населения для лиц старше 25 лет не только с признаками МС, но и с нормальной и пониженной массой тела, в объеме УЗС брюшной полости на предмет выявления жирового гепатоза.

2. Всем пациентам, имеющим УЗ-признаки жирового гепатоза, рекомендуется исследование уровня АЛТ и АСТ для проведения неинвазивной дифференциальной диагностики стеатоза и стеатогепатита. Также рекомендуется проведение эластометрии на предмет выявления фиброза печени, так как фиброз печени при НАЖБП ассоциируется с риском развития сердечно-сосудистой патологии (ЭД, утолщением ТКИМ).

3. Пациентам с НАЖБП и фиброзом печени рекомендуется выполнение УЗС экстракраниальных сосудов с исследованием ТКИМ для выявления субклинического атеросклероза, а также УЗС плечевой артерий с проведением ПРГ для выявления ЭД.

4. При выявлении изменения ТКИМ и ЭД пациентам с НАЖБП рекомендуется консультация терапевта для назначения немедикаментозной и медикаментозной профилактики ССЗ.

ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ

Выполненное исследование раскрывает дальнейшие перспективы для научного изучения патогенеза, клинической картины НАЖБП и ее связи с сердечно-сосудистой патологией. Для этого требуется определить какие процессы патогенеза объединяют НАЖБП и поражение сосудов, способствуют развитию ССЗ, а также возможно отягощают течение ССЗ, для того что бы попытаться повлиять на них. Необходимо оценить эффективность традиционных мер профилактики ССЗ у пациентов с НАЖБП. Дальнейшая оптимизация тактики ведения таких пациентов будет способствовать улучшению прогноза в плане развития и исхода ССЗ, которые занимают первое место в структуре смертности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Распространенность жировой болезни печени у взрослого населения Иркутской области: популяционное исследование / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, А.П. Зайцев, А.С. Модоева, А.Л. Хамаганова, У.С. Модоева, Н.А. Багдужева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 5. – С. 82.
2. Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.В. Бундаева, Б.Б. Дамбаева, К.И. Кузнецова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – №5. – С. 80.
3. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, Е.В. Венцак // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 138, № 7. – С. 33-38.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова, Л.А. Звенигородская, Ю.В. Конев, П.В. Селиверстов, С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Э.К. Айламазян, Н.Н. Власов, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Л.П. Хорошнина, Н.В. Жесткова, Л.С. Орешко, О.П. Дуданова, В.П. Добрица, Л.В. Турьева, О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, Е.В. Венцак // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 7. – С. 85-96.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – Т. 132, № 1. – С. 30-36.
6. Жировая болезнь печени у взрослого населения Иркутской области: эпидемиология, связь с болезнями системы кровообращения / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, А.П. Зайцев, А.С. Модоева, А.Л. Хамаганова, У.С. Модоева, Н.А. Багдужева // Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области: сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области, 2015. – С.56 – 58.
7. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов) / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова, Л.А. Звенигородская, Ю.В. Конев, П.В. Селиверстов, С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Э.К. Айламазян, Н.Н. Власов, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Л.П. Хорошнина, Н.В. Жесткова, Л.С. Орешко, О.П. Дуданова, В.П. Добрица, Л.В. Турьева, О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, Е.В. Венцак // Терапия. – 2016. – № 2 (6). – С. 6-18.
8. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, О.В. Каня, С.В. Бундаева, Б.Б. Дамбаева, К.И. Кузнецова // Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области: сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области, 2016. – С. 38-39.
9. Тирикова О.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: оценка уровня знаний врачей терапевтического звена / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова //

Актуальные вопросы клинической медицины в Иркутской области: сборник материалов съезда терапевтов Иркутской области, 2017. – С. 55 – 56.

10. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова, Л.А. Звенигородская, Ю.В. Конев, П.В. Селиверстов, С.И. Ситкин, Е.И. Ткаченко, Е.Б. Авалуева, Э.К. Айламазян, Н.Н. Власов, В.Б. Гриневич, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Л.П. Хорошнина, Н.В. Жесткова, Л.С. Орешко, О.П. Дуданова, В.П. Добрица, Л.В. Турьева, О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, Е.В. Венцак., Е.И. Алешина., М.М. Гурова, Л.Г. Горячева // Терапия. – 2017. – №3. – С. 6-23.

11. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова, Л.А. Звенигородская, Ю.В. Конев, Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Авалуева Е.Б., Э.К. Айламазян, Н.Н. Власов, В.Б. Гриневич, Е.А. Корниенко, В.П. Новикова, Л.П. Хорошнина, Н.В. Жесткова, Л.С. Орешко, О.П. Дуданова, В.П. Добрица, Л.В. Турьева, О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Р.Р. Гумеров, Е.В. Венцак, Е.И. Алешина, М.М. Гурова, Л.Г. Горячева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 22-37.

12. Тирикова О.В. Неалкогольная жировая болезнь как фактор риска атеросклероза у лиц молодого возраста / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, Н.В. Карелина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №5. – С. 67.

13. Роль синдрома избыточного бактериального роста в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / И.А. Филатова, Н.М. Козлова, О.В. Тирикова, О.В. Рыжкова, Е.В. Венцак // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – №4 (22). – С. 104-108.

14. Частота встречаемости жировой болезни печени в Иркутской области по результатам аутопсий / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, А.Ю. Тарасов., С.М. Елисеев, С.В. Луненок // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 176 (4). – С. 72-76. – DOI: 10.31146/1682-8658-esg176-4-72-76.

15. Тирикова О.В. Результаты опроса врачей терапевтического звена Иркутской области по определению уровня осведомлённости в отношении неалкогольной жировой болезни печени / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев // Евразийское научное объединение. – 2021. – № 4. – 2(74). – С. 124-126.

16. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени в Прибайкалье / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, А.Ю. Тарасов, С.М. Елисеев, С.В. Луненок // Scientific achievements of the third millennium. Collection of scientific papers on materials XIII International Scientific Conference, New York, 25.03.2021 г. – N.Y. – P. 78-83.

17. Тирикова О.В. Определение уровня компетентности в отношении неалкогольной жировой болезни печени среди врачей терапевтического звена

Иркутской области / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев // Hrvatski znanstveni glasnik. – 2021. – №7. – P. 21-24.

18. Epidemiology of Fatty Liver Disease in the Irkutsk Region (Russia) / O.V. Tirikova, N.M. Kozlova, S.M. Eliseev, A.U. Tarasov, S.V. Lunenok // EC Gastroenterology and Digestive System 8.12 (2021). – P. 74-78.

19. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, В.И. Акимова, Р.Р. Гумеров, Н.В. Карелина, Е.В. Венцак // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. Венцак – №7 (203). – С. 45-53. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-203-7-45-53.

20. Связь неалкогольной жировой болезни печени с сердечно-сосудистой патологией по данным аутопсии / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.Д. Кравченко, С.М. Елисеев, С.В. Луненко, О.В. Каня, С.В. Соколова, А.В. Щербатых, О.Б. Манжаро // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №7 (203). – С. 38-44. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-203-7-38-44.

21. Определение уровня компетентности по неалкогольной жировой болезни печени среди врачей терапевтического звена Иркутской области/ О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев, Е.В. Венцак // Дневник казанской медицинской школы. – 2022. – №2 (36). – С. 4-7.

22. Кравченко С.Д. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП / С.Д. Кравченко, Н.М. Козлова, О.В. Тирикова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №8 (122). – DOI.ORG/10.23670/IRJ.2022.122.86.

23. The Relationship of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with Diseases of the Cardiovascular System / O.V. Tirikova, N.M. Kozlova, S.D. Kravchenko, S.M. Eliseev, S.V. Lunenok // EC Clinical and Medical Case Reports. – 2022. – Vol. 5, № 2. – P. 38-46.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) – шкала разработана для оценки риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет

АБП – алкогольная болезнь печени

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – группа клинического сравнения

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ЖБП – жировая болезнь печени

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИГ – исследуемая группа

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность
КА – коэффициент атерогенности
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОБ – окружность бедер
ОТ – окружность талии
ОХС – общий холестерин
ПРГ – проба реактивной гиперемии
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа
ХС-ЛНОНП – холестерол-липопротеины очень низкой плотности
ХС-ЛПВП – холестерол-липопротеины высокой плотности
ХС-ЛПНП – холестерол-липопротеины низкой плотности
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭД – эндотелиальная дисфункция

Тирикова Олеся Владимировна

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ
С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.06.2023 г.
Формат 60х90/16. Бумага офсетная. Печать ризографическая. Заказ №
Объем 1,0 п.л. Гарнитура Таймс Нью Роман. Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО ИГМУ.
г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1