

ВЛИЯНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ГИПОТИРЕОЗОМ

Акад. НАМН Украины А. Н. БЕЛОВОЛ¹, доц. В. Д. НЕМЦОВА¹, А. В. ПОТАПЕНКО²

¹ Харьковський національний медичний університет,

² ГУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків, Україна

Изучено влияние неалкогольной жировой болезни печени на состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом. Результаты показали, что их течение характеризуется наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на фоне оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции. Достоверные изменения маркеров эндотелиальной дисфункции у таких пациентов свидетельствуют о том, что эта категория имеет высокий кардиоваскулярный риск.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, неалкогольная жировая болезнь печени, дисфункция сосудистого эндотелия, оксидативный стресс.

Несмотря на значительные успехи медицины за последние десятилетия, заболевания сердечно-сосудистой системы — одна из основных проблем как отечественной, так и мировой системы здравоохранения. Среди сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) показатели смертности и инвалидизации, связанные с артериальной гипертензией (АГ), в Украине, как и в других странах, продолжают оставаться высокими. По данным Государственной службы статистики, в 2013 г. в Украине приблизительно 50% смертей обусловлено ССЗ. По сравнению с 2012 г. этот показатель практически не изменился [1]. По данным 2010 г. в нашей стране АГ диагностирована приблизительно у 12 млн лиц [2]. В настоящее время изолированная АГ является редкостью, чаще всего приходится сталкиваться с клинической ситуацией, которая сопряжена с эндокринопатиями. Если сочетание АГ и сахарного диабета достаточно хорошо изучено, то ее сочетание с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ) становится предметом пристального изучения. Неуклонный рост патологии ЩЖ, сопровождающийся развитием гипотиреоза, и его частое сочетание с АГ все больше привлекают внимание врачей разных специальностей.

Ныне активно развивается концепция эндотелиальной дисфункции (ЭД) как одного из основных механизмов реализации всех факторов сердечно-сосудистого риска и как раннего маркера развития и прогрессирования атеросклероза, в частности у пациентов с АГ. Известно, что риск развития ЭД возрастает в зависимости от увеличения общего числа факторов риска и их комбинации [3, 4]. Существенный вклад в развитие ССЗ вносит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), при которой повышается риск тромбообразования за счет увеличения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной

дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза [5]. В клинической практике чаще всего НАЖБП протекает в ассоциации с АГ. Кроме того, дисфункция ЩЖ как эквивалент эндокринопатии на фоне НАЖБП играет одну из важных ролей в формировании метаболически аномального фенотипа у коморбидных пациентов [6, 7]. Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) даже до субклинических значений является статистически значимым предиктором стеатоза печени, нарушений углеводного и липидного обмена [8], что обуславливает поиск общих патогенетических путей реализации кардиоваскулярных событий в условиях коморбидности.

Цель настоящего исследования — изучение влияния НАЖБП на состояние функции эндотелия у больных с АГ и гипотиреозом.

В исследование было включено 75 пациентов (26 мужчин и 49 женщин) в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст $44,7 \pm 4,2$ года). У всех пациентов диагностированы гипертоническая болезнь (ГБ) II ст. и субклинический гипотиреоз (СГ) в исходе аутоиммунного тиреоидита, у 36 — НАЖБП. Все больные были разделены на две клинические группы: первую ($n = 39$) составили пациенты с АГ и СГ, а вторую ($n = 36$) — с АГ, СГ и НАЖБП. Все обследованные не злоупотребляли алкоголем (потребление < 50 г этанола/нед для мужчин, < 30 г этанола/нед для женщин в течение последнего года); не имели признаков заболевания печени. В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, сахарным диабетом 1-го типа и другими эндокринологическими нарушениями, клиническими признаками ишемической болезни сердца либо тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями, беременными женщинами, больных, получающих терапию в связи с ранее установленным диагнозом манифестного

гипотиреоза или СГ, а также после хирургического лечения ЩЖ. Критериями исключения пациентов из исследования были также прием препаратов йода, глюкокортикоидов, амиодарона, препаратов лития, прием эстрогенсодержащих препаратов.

Для отбора пациентов были использованы диагностические критерии, одобренные Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ (2013) [9]. Диагноз СГ ставился согласно рекомендациям Европейской тиреологической ассоциации (2013) [10]. Наличие НАЖБП верифицировали в соответствии с гепато-ренальным индексом [11].

Контрольная группа была сформирована из 20 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Протокол исследования включал оценку антропометрических данных с определением таких показателей: рост, масса тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле.

Для верификации диагноза СГ и аутоиммунного тиреоидита определялась концентрация ТТГ, свободного тироксина и антитела к тиреопероксидазе в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике, использовалось ультразвуковое исследование ЩЖ. Все пациенты на фоне диетических рекомендаций получали базисную терапию согласно международным и национальным рекомендациям по ведению больных с соответствующей патологией [9, 10].

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через двухминутные интервалы в положении пациента сидя.

Определение концентрации глюкозы натощак, уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови проводилось по общепринятой методике. Содержание холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W. T. Friedewald с учетом измерения показателя в ммоль/л: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,22)$. Концентрации инсулина, гликозилированного гемоглобина (HbA) в сыворотке крови, уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) устанавливали методом иммуноферментного анализа. Для определения инсулинорезистентности (ИР) использовали индекс НОМА-IR.

Состояние сосудистого эндотелия и степень его повреждения изучали путем определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации J. Rajec et al. (2007) с использованием методики фазово-контрастной микроскопии.

Для изучения состояния антиоксидантной системы устанавливали активность глутатионпероксидазы (ГПО) и уровень сульфгидрильных групп (SH-групп). Уровень малонового диальдегида (МДА) использовали в качестве маркера

выраженности оксидативного стресса. Активность ГПО (КФ 1.11.1.9) в ЭДТА-гемолизате проявлялась в уменьшении содержания восстановленного глутатиона в процессе пятиминутной инкубации опытного образца гемолитаты в присутствии окисляющего субстрата фотометрическим методом [12]. SH-группы и МДА определяли в сыворотке крови с помощью фотометрического метода [12]. Использовали следующие реактивы: тиобарбитуровую кислоту фирмы Organika (Германия), дитиобиснитробензойную кислоту фирмы Merck (Германия), восстановленный глутатион фирмы Sigma-Aldrich (Япония), гидроперекись кумола фирмы Merck (Германия).

Полученные результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SD$). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica, версия 8.0. Для оценки различий между группами при распределении, близком к нормальному, использовали критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

У всех больных с АГ и СГ было зафиксировано повышенное АД по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$), что объясняется критериями включения пациентов в исследование, между первой и второй группами пациентов различия были статистически не значимыми (таблица).

Известно, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия, которую диагностируют у 20–80% пациентов с НАЖБП [1, 5, 13].

Так, в нашей работе нарушения липидного обмена наблюдались в обеих клинических группах, достоверно отличаясь от контроля ($p < 0,05$), однако более выраженная дислипидемия наблюдалась у пациентов с НАЖБП, достигая статистически значимых достоверных отличий по всем изучаемым показателям (таблица). Повышенные уровни ОХС, ХС ЛПНП, ТГ и низкие значения ХС ЛПВП, наблюдаемые у 68 больных с АГ и СГ, можно объяснить как частой ассоциацией АГ и дислипидемии, которые связаны случайным сочетанием широко распространенных факторов риска, так и общими метаболическими нарушениями, лежащими в основе развития этих патологических состояний. Кроме того, учитывая спектр изменений липидного обмена, результаты нашей работы подтверждают данные последних лет, в которых было доказано, что НАЖБП приводит к развитию, как правило, атерогенной дислипидемии [1, 5], в связи с чем экспертами ВОЗ она признана одним из факторов риска развития ССЗ. Согласно результатам Фрамингемского исследования, PROCAM, АТР III риск ССЗ в течение 10 лет достоверно выше у больных НАЖБП по сравнению со здоровыми [14].

При изучении показателей углеводного обмена были получены результаты, свидетельствующие о наличии выраженных гипергликемических

Сравнительная характеристика гормонально-метаболических показателей у пациентов с артериальной гипертензией и субклиническим гипотиреозом в зависимости от наличия неалкогольной жировой болезни печени

Показатель	Группы обследованных		
	контрольная, <i>n</i> = 20	первая, <i>n</i> = 39	вторая, <i>n</i> = 36
САД, мм рт. ст.	125±3,86	158±7,36*	161±6,76*
ДАД, мм рт. ст.	78±7,01	86±5,21*	90,23±6,81*
ИМТ	22,1±2,51	30,52±1,03*	33,12±2,06*
ТТГ, мкМЕд/м	2,1±1,03	4,41±2,03*	4,97±2,54*
ОХС, ммоль/л	4,77±0,52	5,74±1,48*	6,69±1,23*,**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,6±0,33	3,43±0,72*	3,90±0,31*,**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,49±0,30	0,81±0,24*	0,73±0,21*,**
ТГ, ммоль/л	1,00±0,30	1,87±0,48*	2,51±0,36*,**
ЦЭК, кл./100 мкл	4,5±0,14	9,63±1,84*	15,84±3,16*,**
вч-СРБ, мг/л	0,61±0,18	6,51±1,37*	9,67±1,13*,**
Инсулин натощак, мкМЕ/мл	9,8±2,20	13,27±2,68*	18,17±3,24 *
НbА (%)	4,62±1,08	6,91±0,53*	7,32±0,87*
НОМА	2,23±0,36	3,46±0,29*	5,83±1,52*
МДА, мкмоль/л	3,15±0,22	5,95±0,43*,**	7,16±0,96*,**
ГПО, мккат/гНв	4,95±1,28	2,34±0,64*	2,06±0,11*
SH-группы, мкмоль/л	705,31±11,08	663,34±17,91*	629,03±9,61*,**

Примечание. Различия достоверны при $p < 0,05$: * с контрольной группой; ** между первой и второй группами.

сдвигов и признаков ИР у пациентов с АГ и СГ по сравнению с контрольной группой независимо от наличия НАЖБП ($p < 0,05$). При присоединении НАЖБП степень нарушения углеводного обмена и ИР значительно возрастала, подтверждая тем самым существующее мнение относительно ИР как самостоятельного фактора, способного определить развитие и прогрессирование НАЖБП [14, 15].

У больных с сочетанным течением АГ и СГ были отмечены существенные изменения сосудистого эндотелия на клеточном уровне по данным ЦЭК, что выражалось в значительном возрастании десквамированной фракции ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Не вызывает сомнений, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет одну из основных ролей в нарушении сосудистого тонуса и дальнейшем атеросклеротическом поражении артерий при АГ [2, 3]. Подобная ЭД была продемонстрирована и при гипотиреозе [7], более того, было показано, что ЭД обнаруживается даже в пределах нормальных значений ТТГ и ухудшается по мере повышения его уровня [7]. Присоединение НАЖБП к АГ и СГ сопровождалось существенным увеличением десквамированной фракции ЦЭК ($p < 0,05$) по сравнению не только с группой контроля, но и с пациентами первой группы. Изучение количества ЦЭК позволило выделить две степени повреждения стенок сосудов: умеренно выраженную (до 10 кл./100 мкл) и выраженную (более 10 кл./100 мкл). Среди изучаемой выборки не было пациентов, уровень ЦЭК которых находился в пределах контрольных значений. Среди

пациентов первой группы было выявлено 15 лиц с высокой степенью повреждения сосудистой стенки, во второй группе — 24 больных, что подтверждает мнение как одних авторов, что НАЖБП является причиной ЭД [13], так и других, определяющих ЭД фактором развития НАЖБП [15]. Принимая во внимание, что ЭД рассматривается как фактор риска развития атеросклероза и его осложнений, полученные в работе более значимые проявления ЭД при присоединении НАЖБП можно рассматривать как предиктор усугубления и прогрессирования сосудистых расстройств у коморбидных пациентов.

Ввиду доказанной роли СРБ в развитии ЭД нами проанализировано его содержание у обследуемых пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание АГ и СГ сопровождалось достоверным повышением уровня вч-СРБ по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают мнение о том, что повышение вч-СРБ представляет собой ключевое патологическое событие, ведущее к ЭД, ИР, по видимому, актуальное и по отношению к такой сочетанной патологии, как АГ и СГ [2, 7]. Роль СРБ в патогенезе как атерогенеза, так и атеротромбоза, а также в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий не вызывает сомнений. Тем не менее данные относительно уровня СРБ у пациентов с СГ носят противоречивый характер. В работах [3, 7] показано повышение уровня СРБ и увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,4 раза у больных

с СГ. Однако справедливости ради стоит отметить, что встречаются и такие исследования, где не выявлено повышения уровней СРБ у больных СГ по сравнению с больными без тиреоидной патологии [7]. В нашем исследовании у пациентов второй группы отмечалось значительное повышение вч-СРБ по сравнению как с группой контроля ($p < 0,05$), так и с первой группой ($p < 0,05$). Эти данные совпадают с результатами работ, в которых отмечается высокое содержание данного маркера у больных НАЖБП [1, 5, 13]. Более того, в работе Е. В. Колесниковой [1] подчеркивается значительное увеличение вч-СРБ у больных НАЖБП даже на фоне минимальных изменений печеночной паренхимы. Столь раннее и значимое повышение уровня вч-СРБ в сыворотке крови у больных коморбидной патологией, включающей НАЖБП, может объясняться тем фактом, что многие исследователи расценивают данный маркер не только как показатель ЭД, но и выраженного системного воспалительного процесса в печени.

Существует немало работ (в том числе на экспериментальных моделях), доказывающих, что оксидативный стресс значительно стимулирует прогрессирование ЭД [2, 3, 13]. В свою очередь, оксидативный стресс участвует в патогенезе ряда ССЗ, в том числе АГ, а наличие дополнительных факторов риска способствует его прогрессированию [2, 3]. Подобная тенденция наблюдалась и нами: у пациентов с АГ и СГ на фоне гиперхолестеринемии и ИР отмечены достоверные изменения показателей оксидативного стресса, что проявлялось в повышении уровня МДА по сравнению с контрольной группой ($3,15 \pm 0,22$ мкмоль/л и $5,95 \pm 0,43$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$), снижении показателей антиоксидантной защиты — ГПО ($p < 0,05$) и SH-группы ($p < 0,05$).

Результаты многочисленных исследований подтверждают важность оксидативного стресса

как критического патофизиологического механизма НАЖБП [16], способствующего развитию патологии эндотелия и, как следствие, ССЗ. Так, в биоптатах печени пациентов с НАЖБП отмечаются более высокие уровни перекисидации липидов, чем в норме [5, 16]. Присоединение НАЖБП к сочетанному течению АГ и СГ у пациентов второй группы сопровождалось достоверным увеличением МДА более чем в 2 раза и истощением антиоксидантных систем не только по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$), но и по сравнению с пациентами первой группы ($p < 0,05$).

Проведенное исследование позволяет сделать такие выводы.

Изменения уровня циркулирующих эндотелиальных клеток у пациентов с АГ и СГ сопряжено с выраженной дислипидемией, инсулинорезистентностью и подтверждает более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

Течение АГ в сочетании с СГ и НАЖБП формирует аномальный метаболический фенотип, который характеризуется наличием дислипидемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на фоне оксидативного стресса и ЭД.

Достоверные изменения маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у пациентов как при сочетании АГ и СГ, так и в большей степени при присоединении НАЖБП свидетельствуют о том, что эта категория пациентов имеет высокий кардиоваскулярный риск.

Изучение функционального состояния эндотелия, оксидативного стресса на фоне гормонально-метаболических показателей будет способствовать более полному пониманию общности патогенетических процессов сочетанного течения АГ и СГ, поможет оценить степень возрастания сердечно-сосудистого риска при присоединении к ним НАЖБП, прогнозировать особенности коморбидного течения этих заболеваний.

Список литературы

1. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы / Е. В. Колесникова // Укр. медицинский журн.— 2014.— № 3 (101).— С. 61–66.
2. Коваленко В. М. Артериальная гипертензия — профилактика и лечение в Украине [Электронный ресурс] / В. М. Коваленко // Аптека.— 2013.— Аптека.ua.online.— Режим доступа: <http://www.apтека.ua/article/233241>
3. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. Б. Корякина, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.— 2013.— № 2.— С. 165–170.
4. Circulating endothelial cells in coronary artery disease / M. Lampka, Z. Grobczewska, E. Jendryczka-Mackiewicz [et al.] // Kardiologia Polska.— 2010.— Vol. 68 (10).— P. 1100–1105.
5. Звенигородская Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений [Электронный ресурс] / Л. А. Звенигородская // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.— 2015.— № 1 (2).— Режим доступа: http://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_evolyutsiya_predstavleniy.html
6. Гайдаев Ю. А. Актуальные проблемы защиты здоровья и прав граждан, пострадавших от Чернобыльской катастрофы / Ю. А. Гайдаев // Журн. НАМН Украины.— 2011.— Т. 17, № 2.— С. 91–95.
7. Гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания / Ф. Т. Агеев, О. Н. Свирида, З. Н. Бланкова [и др.] // РМЖ.— 2014.— № 13.— С. 98.
8. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children / L. Pacifico, E. Bonci, F. Ferraro [et al.] // Intern. J. Endocrinol.— 2013.— Article ID 381014.

9. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // J. of Hypertension.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281–1357.
10. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism / H. S. Simon Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas [et al.] // Eur. Thyroid. J.— 2013.— № 2.— P. 215–228.
11. Колеснікова О. В. Свідомство про реєстрацію авторського права на твір № 39572. Програма розрахунку гепаторенального індексу методом вторинної обробки ультразвукового зображення / О. В. Колеснікова, О. В. Харченко; заявники Державна установа «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої АМН України» та автори.— № 39881; заявл. 06.06.2011; дата реєстрації 10.08.2011.
12. Арутюнов А. В. Методы оценки свободнорадикаль-ного окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рек. / А. В. Арутюнов, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина.— СПб.: Фолиант, 2000.— 104 с.
13. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О. М. Драпкина, Д. С. Гацולהва, В. Т. Ивашкин // Рос. медицинские вести.— 2010.— № 2.— С. 72–78.
14. Комшилова К. А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, С. А. Бутрова // Ожирение и метаболизм.— 2011.— № 3.— С. 3–11.
15. Нигиян З. В. Эндотелиальная дисфункция при неалкогольной жировой болезни печени: дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук; спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / З. В. Нигиян.— Ставрополь, 2016.— 149 с.
16. Cichoż-Lach H. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases / H. Cichoż-Lach, A. Michalak. // World J. Gastroenterol.— 2014.— № 20 (25).— P. 8082–8091.

ВПЛИВ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ НА СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ТА ГІПОТИРЕОЗ

О. М. БІЛОВОЛ, В. Д. НЕМЦОВА, Г. В. ПОТАПЕНКО

Вивчено вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на стан ендотелію у хворих на артеріальну гіпертензію і субклінічний гіпотиреоз. Результати показали, що їх перебіг характеризується наявністю дисліпідемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на тлі оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції. Достовірні зміни маркерів ендотеліальної дисфункції у таких пацієнтів свідчать про те, що ця категорія має високий кардіоваскулярний ризик.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз, неалкогольна жирова хвороба печінки, дисфункція судинного ендотелію, оксидативний стрес.

IMPACT OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE ON ENDOTHELIUM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPOTHYROIDISM

O. M. BILOVOL, V. D. NEMTSOVA, H. V. POTAPENKO

The influence of nonalcoholic fatty liver disease on endothelium in patients with arterial hypertension and subclinical hypothyroidism was studied. The results showed that their comorbid course was characterized by the presence of dyslipidemia, hyperinsulinemia and insulin resistance against a background of oxidative stress and endothelial dysfunction. Significant changes of endothelial dysfunction markers in the patients indicate that this category of patients presents high cardiovascular risk.

Key words: hypertension, hypothyroidism, nonalcoholic fatty liver disease, endothelial dysfunction, oxidative stress.

Поступила 25.11.2016