

ЛИТЕРАТУРА

1. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. Киев: МОРИОН; 2011.
2. Волков И.В., Строна В.И. Атеросклероз: патогенетические механизмы и принципы лечения. Международный медицинский журнал. 2003; 4: 14—7.
3. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на патогенез. Український кардіологічний журнал. 2004; 1: 22—33.
4. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J. Lipid Res. 2006; 45: 1583—93.
5. Steinberg D. The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. J. Lipid Res. 2006; 47: 1339—51.
6. Ломаковський О.М. Патологічна анатомія стабільних і нестабільних атеросклеротичних уражень коронарних судин при ІХС. Український ревматологічний журнал. 2009; 36 (2): 30—4.
7. Зербіно Д.Д., Децик Ю.И., Коваль В.Г. Анализ профессиональных факторов риска у больных инфарктом миокарда молодого возраста. Врачебное дело. 1986; 5: 45—8.
8. Зербіно Д.Д., Поспішиль Ю.О. Инфаркт міокарда в молодому віці: етіологія і морфогенез. Лікарська справа. 1993; 5—6: 117—8.
9. Зербіно Д.Д. Экологическая патология и экологические болезни: новые проблемы медицины. Медицина транспорту України. 2002; 1: 33—7.
10. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М., Скибчик В.А. Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі). Український кардіологічний журнал. 2003; 1: 14—21.
11. Айвазян С.А., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика. Исследование зависимостей. М.: Финансы и статистика; 1985.
12. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия = Applied regression analysis. 3-е изд. М.: Диалектика; 2007.

REFERENCES

1. Sokolov Yu.N., Sokolov M.Yu., Terent'ev V.G. Coronary heart disease and interventional cardiology. Kyiv: MORION; 2011 (in Russian).
2. Volkov I.V., Strona V.I. Atherosclerosis: pathogenetic mechanisms and principles of treatment. Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal. 2003; 4: 14—7 (in Russian).
3. Lutay M.I. Atherosclerosis: modern view on pathogenesis. Ukraïns'kyj kardiologichnyj zhurnal. 2004; 1: 22—33 (in Russian).
4. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. J. Lipid Res. 2006; 45: 1583—93.
5. Steinberg D. The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: The discovery of the statins and the end of the controversy. J. Lipid Res. 2006; 47: 1339—51.
6. Lomakovs'kyj O.M. Pathological anatomy of stable and unstable coronary atherosclerotic lesions in coronary heart disease. Ukraïns'kyj revmatologichnyj zhurnal. 2009; 36 (2): 30—4 (in Ukrainian).
7. Zerbino D.D., Detsik Yu.I., Koval' V.G. An analysis of occupational risk factors in young patients with myocardial infarction. Vrachebnoe delo. 1986; 5: 45—8 (in Russian).
8. Zerbino D.D., Pospishyl' Ju.O. Myocardial infarction at young age: etiology and morphogenesis. Likars'ka sprava. 1993; 5-6: 117—8 (in Ukrainian).
9. Zerbino D.D. Ecological pathology and ecological diseases: new medical problems. Medycyna transportu Ukraïny. 2002; 1: 33—7 (in Russian).
10. Zerbino D.D., Solomenchuk T.M., Skybchik V.A. Coronary heart disease and myocardial infarction in young patients: the role of xenobiotics (facts, hypotheses, comments). Ukraïns'kyj kardiologichnyj zhurnal. 2003; 1: 14—21 (in Ukrainian).
11. Ayvazyan S.A., Enyukov I.S., Meshalkin L.D. Applied Statistics. Investigation of dependencies. Moscow: Finansy i statistika; 1985 (in Russian).
12. Norman Dreyper, Garri Smit. Applied Regression Analysis. Multiple Regression. Moscow: Dialektika; 2007 (in Russian).

Поступила 21.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.36-004-06:616-008.9]37

СОДЕРЖАНИЕ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Л.В. Чеснокова¹, И.М. Петров², И.А. Трошина¹, И.В. Медведева²

¹ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, 625007 Тюмень; ²ГАУЗ ТО Тюменский институт терапии

Цель — изучить уровень маркеров системного воспаления и активатора ингибитора плазминогена-1 (PAI-1) у больных с метаболическим синдромом (МС) и установить взаимосвязь указанных параметров с прогрессированием стадий неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы. Обследовано 129 больных с абдоминальным ожирением и МС в возрасте от 18 до 59 лет, у которых проведены эластометрия с оценкой выраженности фиброза в зависимости от сопутствующих метаболических нарушений и анализ содержания провоспалительных цитокинов.

Основные результаты. Наличие нарушений углеводного обмена у больных с МС ассоциируется с высоким уровнем маркеров системного воспаления (С-реактивного белка, фактора некроза опухолей α, интерлейкина-6) и двукратным повышением уровня PAI-1; при этом прогрессирование фиброза печени ассоциируется с ростом концентрации указанных цитокинов.

Заключение. У больных с МС и неалкогольной жировой болезнью печени при наличии нарушений углеводного обмена необходимо проводить эластометрию для выявления фиброза печени и исследование содержания интерлейкина-6, PAI-1 как факторов формирования высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: метаболический синдром; эластометрия; провоспалительные цитокины; неалкогольная жировая болезнь печени.

PROINFLAMMATORY CYTOKINE LEVELS DEPENDING ON THE STAGE OF HEPATIC FIBROSIS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

L.V. Chesnokova¹, I.M. Petrov², I.A. Troshina¹, I.V. Medvedeva²

¹Tyumen State Medical Academy; ²Tyumen Institute of Therapy, Russia

Aim. To study levels of systemic inflammation markers and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with meta-

abolic syndrome (MS) and establish their relationship with the progress of selected stages of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. 129 patients aged 18-59 yr with abdominal obesity and MS underwent elastometry for the assessment of the degree of fibrosis depending on concomitant metabolic disorders and measurement of proinflammatory cytokine levels. Results. Disorders of carbohydrate metabolism in MS patients are associated with the high levels of systemic inflammation markers (CRP, TNF- α , IL-6) and a two-fold rise in the PAI-1 level. The progress of fibrosis is associated with the increase of cytokine levels.

Conclusion. Patients with MS and NAFLD associated with disorders of carbohydrate metabolism need to be examined by elastometry for the detection of fibrosis with simultaneous measurement of IL-6 and PAI-1 levels as cardiovascular risk factors.

Key words: metabolic syndrome; elastometry; proinflammatory cytokines; non-alcoholic fatty liver disease.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) считается одним из самых распространенных заболеваний печени, приводящих к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2].

Общая распространенность НАЖБП колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляла 2—4%; рост заболеваемости связан с увеличением количества больных с абдоминальным ожирением (АО) и метаболическим синдромом (МС), у которых частота НАЖБП составляет 58—74%, а при морбидном ожирении — до 95—100% [3, 4].

НАЖБП не только повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от предикторов и проявлений МС, но и определяет их исход в гораздо большей степени, чем исход собственно заболевания печени [5, 6], что позволяет рассматривать НАЖБП как независимый фактор риска развития ССЗ [7].

Золотым стандартом диагностики и определения стадии НАЖБП по-прежнему является пункционная биопсия печени, так как основные печеночные тесты, используемые в клинической практике, неспецифичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями [8]; одним из неинвазивных методов диагностики фиброза печени является непрямая ультразвуковая эластометрия [9, 10].

Цель работы — охарактеризовать уровень маркеров системного воспаления и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) у больных с МС и установить взаимосвязь данных параметров с прогрессированием НАЖБП.

Материал и методы

В работе использованы результаты обследования 129 больных (42 мужчины и 87 женщин) с АО и МС в возрасте от 18 до 59 лет. На этапе включения в исследование проведены анализ антропометрических показателей, измерение артериального давления, биохимический анализ крови, диагностика нарушений углеводного обмена, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Далее были сформированы 4 группы: 1-я группа — пациенты с АО — окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин, более 94 см у мужчин ($n = 35$); 2-я группа — пациенты с МС (критерии IDF 2005) без нарушения углеводного обмена ($n = 33$); 3-я группа — пациенты с МС ($n = 30$) в сочетании с гипергликемией натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак 5,6 — 6,1 ммоль/л и более) и/или нарушением толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8 и 11,1 ммоль/л и более), 4-я группа — пациенты с МС ($n = 31$) в сочетании с впервые выявленным СД 2-го типа (уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более и/или через 2 ч после нагрузки глюкозой 11,1 ммоль/л и более).

Критерии исключения из исследования: возраст более 60 лет; перенесенные ранее вирусные гепатиты, токсические (алкогольные), лекарственные, врожденные метаболические заболевания печени; быстрое похуде-

ние, парентеральное питание более 2 нед; хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся нарушением функции всасывания (синдром мальабсорбции); описторхозная инвазия; отказ от участия в исследовании.

Оценку частоты и структуры поражений печени проводили на основании данных анамнеза, клинического обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

Сравнительная характеристика пациентов с МС по антропометрическим параметрам и основным биохимическим константам представлена в табл. 1. Установлено, что индекс массы тела в группах пациентов с МС имел сопоставимые значения, тогда как максимальное отношение окружности талии к окружности бедер отмечено у больных с МС в сочетании с СД 2-го типа; этот показатель статистически значимо выше как у больных с АО ($p < 0,05$), МС без нарушения углеводного обмена ($p < 0,05$), так и у пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена — РНУО ($p < 0,05$). Исследование уровня трансаминаз показало, что концентрация таких маркеров, как аспартат- и аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза, у пациентов с АО была статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у практически здоровых лиц. У больных с МС содержание маркеров цитолитического синдрома превышало показатели как у практически здоровых лиц ($p < 0,05$), так и у больных с АО ($p < 0,05$). В целом уровень трансаминаз не превышал норму более чем в 2 раза у 55% обследованных. Суммарная частота регистрации повышенного уровня трансаминаз более чем в 2 раза в 1-й группе составила 18%, во 2-й — 36,7%, в 3-й — 38,7%, в 4-й — около 50%.

Специальные методы исследования включали оценку концентрации маркеров системного воспаления — С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухолей α (TNF- α), интерлейкина 6 (IL-6) и PAI-1; исследования выполнены методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов BenderMedSystems.

Ультразвуковое исследование печени проводили с применением Accuvix V20 Prestige, критериями стеатоза являлись дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность паренхимы печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с таковой почек, нечеткость сосудистого рисунка. Эластометрию выполняли с применением Fibroscan («Echosens», Франция), морфологическую оценку стадии фиброза проводили по системе Metavir: F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз без септ, F2 — портальный фиброз в сочетании с единичными септами, F3 — портальный фиброз в сочетании с множественными септами без ложных долек, F4 — цирроз печени.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы и значений 25—75-ого перцентилей — Ме (интерквартильный размах). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический критерий Манна—Уитни, для качественных признаков различия

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с МС в сочетании с нарушением толерантности к глюкозе — Me (25—75-й перцентиль)

Параметры	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 31)
Индекс массы тела, кг/м ²	24,5 (21,7–25,8)	32,87 (29,7–35,7)*	34,35 (33,2–37,6)*	34,58 (32,4–38,4)*	35,78 (32,6–38,9)*
Окружность талии/ окружность бедер	0,81 (0,72–0,84)	1,10 (1,05–1,16)	1,11 (1,07–1,18)	1,08 (1,02–1,16)	1,21 (1,17–1,28)* $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	125 (115–130)	132,5 (125–140)*	145 (135–150)* $p_{1-2} < 0,05$	140 (135–150)* $p_{1-3} < 0,05$	142,5 (140–160)* $p_{1-4} < 0,05$
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	82,2 (70–85)	85 (82,5–90)	87,5 (8–90)*	95 (90–100)* $p_{1-3} < 0,05$	95 (92,5–102,5)* $p_{1-4} < 0,05$
Мочевина, ммоль/л	4,18 (3,5–4,5)	4,5 (3,7–4,7)	4,6 (3,9–4,9)	4,8 (4,1–5,4)	5,0 (4,3–5,2)
Креатинин, мкмоль/л	67,5 (59,7–72,5)	69,1 (58,8–71,9)	83,4 (73,8–86,8)*	80,7 (75,7–90,5)*	87,5 (74,1–92,5)*
Билирубин, мкмоль/л	9,8 (6,7–10,3)	12,4 (7,8–14,4)	13,4 (8,9–15,6)	12,7 (9,3–14,6)	14,2 (9,7–16,4)*
Аспартатамино-трансфераза, ед/л	18 (12,5–26)	26 (17,4–30)*	36 (27,5–47,5)* $p_{1-2} < 0,05$	38 (34–50)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	48,5 (42–58)*, $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$
Аланинамино-трансфераза, ед/л	17,5 (13–24)	25 (18–27)*	42,5 (20–57)* $p_{1-2} < 0,05$	42 (25–52,5)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	49 (34–60)*, $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$
Щелочная фосфатаза, ед/л	150 (123–167)	201 (186–240)*	236 (198–261)*	315 (257–387) $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	320 (286–400), $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$
Гамма-глутамил-транспептидаза, ед/л	23 (18–26)	38 (23–43)*	42 (28–51)*	67 (39–75)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	59 (40–70)* $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; $p_{1-2,3,4}$ — по сравнению с 1-й группой, $p_{2-3,4}$ — по сравнению со 2-й группой, p_{3-4} — по сравнению с 3-й группой; двусторонний непараметрический критерий Манна—Уитни.

установлены методом χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Работа выполнена в соответствии с стандартом Комитета по этике с соблюдением требований Хельсинкской декларации и требованиями постановления Межпарламентской ассамблеи государств — участников Содружества Независимых Государств. Исследование одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России. От каждого обследованного получено информированное согласие на использование материалов в научных исследованиях.

Результаты и обсуждение

Ультразвуковые признаки НАЖБП отмечены у 95,4% пациентов с АО и МС. Межгрупповой анализ позволил установить, что в группах с ранним нарушением углеводного обмена и СД 2-го типа у 100% больных установлено наличие НАЖБП, тогда как у пациентов с АО — только у 88,7%, а у больных без нарушений углеводного обмена — в 93,9%. В структуре НАЖБП преобладал жировой гепатоз, доля пациентов с лабораторными проявлениями НАСГ составила 11,4% в 1-й группе, во 2-й группе этот показатель составил 24,2%, в 3-й группе — 33,3% и в 4-й группе — 45,2%.

Несмотря на наличие ультразвуковых признаков

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов и PAI-1 фибриногена у пациентов с АО, МС, ранним нарушением углеводного обмена и СД 2-го типа — Me (25—75-й перцентиль)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	1-я группа (n = 35)	2-я группа (n = 33)	3-я группа (n = 30)	4-я группа (n = 31)
СРБ, мг/л	0,64 (0,32–0,73)	1,89 (1,32–3,0)*	3,1 (2,65–4,23)* $p_{1-2} < 0,05$	4,57 (3,2–5,8)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	4,86 (3,1–5,56)* $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05$
TNF α , пг/мл	19,3(14,7–56,4)	113,5 (95,6–240)*	218,6 (123,8–302,1)* $p_{1-2} < 0,05$	328,5 (174,7–396,7)* $p_{1-3} < 0,05$	391,4 (256,8–414,7)* $p_{1-4} < 0,05$
IL-6, пг/мл	0,89 (0,65–1,65)	3,21 (1,82–4,76)*	4,78 (3,23–7,54)* $p_{1-2} < 0,05$	6,75 (2,43–9,54)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	18,1 (6,56–22,5)* $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05, p_{3-4} < 0,05$
PAI-1, нг/мл	68,8 (61,5–87,4)	105,4 (91,5–123,6)*	118,9 (105,5–140,6)*	187,6 (134,5–235,6)* $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$	199,7 (154,5–265,8) $p_{1-4} < 0,05, p_{2-4} < 0,05$

Примечание. * — достоверные ($p < 0,05$) различия с контрольной группой; $p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4}$ — по сравнению с 1-й группой, p_{2-3}, p_{2-4} — по сравнению со 2-й группой, p_{3-4} — по сравнению с 3-й группой; двусторонний непараметрический критерий Манна—Уитни.

Таблица 3. Уровень маркеров воспаления у больных с ожирением и МС в зависимости от степени выраженности фиброза печени (METAVIR) по результатам эластометрии — Me (25—75 перцентиль)

Показатель	F0 (n = 69)	F1 (n = 32)	F2 (n = 16)	F3—4 (n = 12)
СРБ, мг/л	2,98 (1,56—3,59)	3,68 (2,9—4,23)*	4,6 (3,5—5,65)***	4,9 (3,9—5,4)***
TNF α , пг/мл	137,5 (99,4—247,6)	287,3 (145,6—343,4)*	356,5 (201,5—399,3)***	414,4 (396,7—419)****
IL-6, пг/мл	4,21 (3,1—6,7)	7,8 (4,5—10,2)*	14,8 (10,4—19,6)***	21,2 (15,4—24,1)****
РАI-1, нг/мл	110,6 (75,7—140,5)	140,2 (90,5—190,6)*	190,5 (154,6—240,4)***	235,5 (189,3—270)****

Примечание. Достоверные ($p < 0,05$) различия с показателями в F0, ** — в F1, *** — в F2; двусторонний непараметрический критерий Манна—Уитни.

НАЖБП, у 53,5% обследованных не регистрировалось изменений, свидетельствующих о наличии фиброза. Сравнительный анализ показал, что доля таких пациентов в 1-й группе с АО составила 71,4%, во 2-й группе — 60,6%, в 3-й — 46,7% и в 4-й — 32,6%.

При анализе концентрации СРБ (табл. 2) установлено, что его содержание у пациентов с АО практически в 3 раза выше ($p < 0,05$) показателя у практически здоровых лиц. У больных с МС значения аналогичного параметра были выше показателей не только в контрольной группе, но и в 1-й группе ($p_{1-2} < 0,05$), максимальные значения СРБ регистрировались у больных с нарушениями углеводного обмена.

Сравнительный анализ концентрации таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α и IL-6, показал аналогичный характер изменений их содержания у больных с АО в зависимости от степени выраженности метаболических нарушений. При наличии МС содержание данных цитокинов превышало показатели не только в контрольной группе ($p < 0,05$), но и в 1-й группе ($p_{1-2} < 0,05$).

Уровень РАI-1 у пациентов с АО и МС независимо от сопутствующих нарушений углеводного обмена был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем у практически здоровых лиц, у которых этот показатель составил 68,8 (61,5—87,4) нг/мл.

Исследование уровня маркеров системного воспаления у больных с АО и МС в зависимости от степени выраженности фиброза печени по результатам эластометрии показало (табл. 3), что у больных без фиброза печени обнаружены минимальные концентрации исследуемых маркеров воспаления; так, уровень СРБ составил 2,98 (1,56—3,59) мг/л, TNF- α — 137,5 (99,4—247,6) пг/мл, IL-6 — 4,21 (3,1—6,7) пг/мл, содержание РАI-1 — 110,6 (75,5—140,5) нг/мл.

По мере увеличения выраженности фиброза печени наблюдаются прогрессивный рост концентрации практически всех маркеров воспаления (за исключением СРБ) и нарастание концентрации РАI-1. Так, у больных с F1 концентрация СРБ, провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6) и РАI-1 статистически значимо ($p < 0,05$) превышали показатели у пациентов без фиброза. Содержание маркеров воспаления у больных с АО и МС, имеющих степень фиброза печени F2, по всем исследуемым позициям было статистически значимо выше показателей не только группы со степенью фиброза F0 ($p < 0,05$), но и у пациентов со степенью фиброза F1 ($p < 0,05$). Максимальная концентрация СРБ — 4,9 (3,9—5,4) мг/л — зафиксирована у пациентов с портальным фиброзом в сочетании с множественными септами без ложных долек и у больных с циррозом печени (F 3—4); при этом показатели значимо отличались от таковых со степенью F0 ($p < 0,05$) и F1 ($p < 0,05$), тогда как с показателями у больных, имеющих эластометрические признаки фиброза F2, различия статистически незначимы.

Наибольшее содержание TNF- α , IL-6 и РАI-1 также

отмечено у больных со степенью фиброза F3—4; при этом уровень указанных цитокинов значимо превышал показатели не только у пациентов без признаков фиброза F0 ($p < 0,05$) и с фиброзом F1 ($p < 0,05$), но и у пациентов со степенью фиброза F2 ($p < 0,05$), составляя 414,4 (396,7—419), 21,2 (15,4—24,1) и 235,5 (189,3—270) нг/мл соответственно.

Следует обратить внимание на то, что исследование взаимосвязи выраженности фиброза (стадии по шкале Metavir) не показало статистически значимой ассоциации этого параметра с концентрацией инсулина и индексом инсулинорезистентности, тогда как повышение концентрации маркеров воспаления: TNF- α ($r = 0,5$, $p < 0,001$) и IL-6 ($r = 0,65$; $p < 0,001$), РАI-1 ($r = 0,69$; $p < 0,001$) связано не только с наличием фиброза, но и со степенью его выраженности.

На современном этапе развития медицинской науки сформировалось четкое представление о связи АО с ССЗ, поскольку гормональные нарушения при АО в рамках МС ускоряют развитие и прогрессирование ССЗ, занимающих первое место среди причин смертности [11].

Независимым фактором риска развития ССЗ является НАЖБП [7, 11]. Проведенное исследование показало, что у больных с МС в сочетании с ранними нарушениями углеводного обмена и СД 2-го типа в 100% случаев отмечено наличие НАЖБП, в структуре которой преобладает жировая гепатоз, за исключением пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа, у которых доля НАСГ составила 45%. При этом традиционные методы диагностики поражения печени при АО не имеют четкой корреляции с исследованием печени с помощью эластометрии, которая демонстрирует развитие стадий фиброза, преимущественно у больных СД 2-го типа, что требует дальнейшего изучения показателей эластометрии [12].

Многочисленные воспалительные медиаторы являются прогностическими критериями развития ССЗ. Так, TNF- α имеет наибольшее значение для развития инсулинорезистентности в жировой ткани, подавляет экспрессию генов, участвующих в поглощении и метаболизме глюкозы, окислении жирных кислот и увеличивает экспрессию генов, вовлеченных в синтез de novo холестерина и жирных кислот [13], а IL-6 отводится роль гепатоцитактивирующего фактора. Этот цитокин может индуцировать синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и СРБ, увеличение содержания которых является общеизвестным фактором риска развития ССЗ [7].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что концентрация таких провоспалительных цитокинов, как TNF- α и IL-6, у больных с МС в сочетании с СД 2-го типа практически в 20 раз превышает показатели в контрольной группе; при этом роль IL-6 в развитии патологии печени является очень сложной и его участие в развитии НАЖБП остается не выясненным до конца. IL-6 активизирует клетки иммун-

ной системы, гепатоциты, гемопоэтические стволовые клетки, и остеокласты, и, кроме того, имеет широкий спектр биологических функций, в том числе индукции воспаления и канцерогенеза, регуляции иммунного ответа и поддержки кроветворения [13, 14]; максимальные концентрации этого цитокина отмечены у больных СД 2-го типа.

Анализ данных литературы показывает, что при АО имеет место положительная корреляция между уровнем PAI-1 и уровнем глюкозы и инсулина натощак, триглицеридов, массой висцеральной жировой ткани и индексом массы тела [12]. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень PAI-1 в плазме крови у больных с МС и нарушениями углеводного обмена выше, чем у лиц с АО без нарушений углеводного обмена.

В норме основными источниками PAI-1 являются клетки эндотелия, гепатоциты, а также гладкомышечные клетки и тромбоциты. При АО главным источником PAI-1 становится жировая ткань, однако в нашем исследовании группы были сопоставимы по параметрам, отражающим степень выраженности АО. Таким образом, статистически значимо более высокая концентрация PAI-1 у больных с нарушениями углеводного обмена не может быть связана только с массой жировой ткани. Скорее всего, такие результаты объясняются тем, что нарастание уровня системного воспаления можно рассматривать как последовательный этап прогрессирования висцерального ожирения. Вначале основным источником воспалительных цитокинов является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником воспалительных цитокинов. Подтверждением этому предположению служит выявленная взаимос-

вязь уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно это проявляется в росте концентрации IL-6 и PAI-1, тогда как выраженность инсулинорезистентности в большей мере ассоциируется с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела. У больных с фиброзом печени чаще наблюдаются высокие уровни провоспалительных цитокинов.

Заключение

В ходе изучения частоты и структуры поражений печени у больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом показано, что признаки неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатоза у больных с абдоминальным ожирением выявляются в 89% случаев, причем у больных с наличием раннего нарушения углеводного обмена и сахарного диабета 2-го типа в 100% случаев.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что прогрессирование метаболических нарушений у больных с абдоминальным ожирением сопровождается ростом концентрации маркеров системного воспаления и ингибитора активатора плазминогена, достигая 20-кратного увеличения по сравнению с показателями у практически здоровых лиц, при ассоциации метаболического синдрома с сахарным диабетом 2-го типа. При этом наличие и степень выраженности фиброза печени связаны с уровнем маркеров воспаления, что характеризуется статистически значимым ростом концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухолей α , интерлейкина-6 и активатора ингибитора плазминогена-1 по мере прогрессирования выраженности фиброза печени.

Сведения об авторах:

Тюменская государственная медицинская академия Минздрава России

Чеснокова Лариса Валентиновна — канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней.

Трошина Ирина Александровна — д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии.

Тюменский институт терапии

Петров Иван Михайлович — канд. мед. наук, науч. сотрудник; e-mail: petrovtkb@mail.ru

Медведева Ирина Васильевна — д-р мед. наук, чл.-корр. РАМН, проф., директор института.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И.** Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010; 7: 20—4.
2. **Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H.** Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 371—9.
3. **Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G.** A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J. Hepatol.* 2010; 53: 372—84.
4. **Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Браценкова А.В.** Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2008; 2: 29—32.
5. **Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О.** Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. *Российские медицинские вести.* 2009; 3(14): 1—12.
6. **Буторова Л.И.** Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления. Принципы диагностики, современные возможности лечения. М.; 2012.
7. **Кособян Е.П., Смирнова О.М.** Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет.* 2010; 1: 55—64.
8. **Полунина Т.Е., Маев И.В.** Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Гастроэнтерология.* 2012; 1: 35—9.
9. **Буеверов А.О., Воликовский Л.Я., Тесаева Е.В.** Эластография

— новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени. *Гепатологический форум.* 2007; 2: 14—8.

10. **Talwalkar A., Kurtz M., Schoenleber J.** et al. Непрямая эластография печени с помощью ультразвука в диагностике фиброза: систематический обзор и метанализ. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008; 1(2): 76—83.
11. **Драпкина О., Попова И.** Проблемы, ассоциированные с избыточной массой тела. *Врач.* 2012; 9: 32—6.
12. **Курская А.Г., Чеснокова Л.В., Трошина И.А., Гончарова М.Н., Петров И.М.** Структура поражений печени у больных с ожирением и метаболическим синдромом. *Медицинская наука и образование Урала.* 2013; 1(73): 34—7.
13. **Бутрова С.А.** Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома. *Международный эндокринологический журнал.* 2009; 2(20): (<http://www.mif-ua.com/archive/article/8766>).
14. **Kishimoto T.** IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010; 22: 347—52.

REFERENCES

1. **Rojtberg G.E., Sharhun O.O., Platonova O.E., Ushakova T.I.** Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor for atherosclerosis. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2010; 7: 20—4 (in Russian).
2. **Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H.** Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 371—9.
3. **Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G.** A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J. Hepatol.* 2010; 53: 372—84.

4. Mehtiev S.N., Grinevich V.B., Kravchuk Ju.A., Brashhenkova A.V. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features, diagnosis and treatment. *Lechashhij vrach*. 2008; 2: 29—32 (in Russian).
5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Rossijskie medicinskie vesti*. 2009; 3(14): 1—12 (in Russian).
6. Butorova L.I. Nonalcoholic fatty liver disease as a manifestation of the metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations. Principles of diagnosis, current treatment options. Moskva; 2012; 52p (in Russian).
7. Kosobjan E.P., Smirnova O.M. Modern concepts of the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Saharnyj diabet*. 2010; 1: 55—64 (in Russian).
8. Polunina T.E., Maev I.V. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Gastrojenterologija*. 2012; 1: 35—9.
9. Bueverov A.O., Volikovskij L.Ja., Tesaeva E.V. Elastography — a new method for non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Gepatologicheskij forum*. 2007; 2: 14—8 (in Russian).
10. Talwalkar A., Kurtz M., Schoenleber J. et al. Indirect elastography liver by ultrasound in the diagnosis of fibrosis: a systematic review and metanaliz. *Klin. gastrojenterologija i gepatologija*. Russkoe izdanie. — 2008; 1(2): 76-83.
11. Drapkina O., Popova I. The problems associated with overweight. *Vrach* 2012; 9: 32—6 (in Russian).
12. Kurskaja A.G., Chesnokova L.V., Troshina I.A., Goncharova M.N., Petrov I.M. The structure of the hepatic lesions in patients with obesity and metabolic syndrome. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. 2013; 1(73): 34—7 (in Russian).
13. Butrova S.A. Visceral obesity — a key part of the metabolic syndrome. *Mezhdunarodnyj jendokrinologicheskij zhurnal* 2009; 2(20) Available at: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8766> (Accessed 28 May 2013).
14. Kishimoto T. IL-6: from its discovery to clinical applications. *Int. Immunol.* 2010; 22: 347—52.

Поступила 05.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.225.2.03:616.12-008.331.1].015.4

ОРГАНОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ПЕРИНДОПРИЛА И АМЛОДИПИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Б.Г. Искендеров¹, З.М. Будаговская², О.Н. Сисина¹

¹ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, 440060 Пенза; ²ГБУЗ Пензенская городская клиническая больница скорой медицинской помощи им. Г.А. Захарьина

Цель исследования — определить влияние терапии фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина на структурно-функциональные показатели сердца и сосудов, показатели внутривисцеральной гемодинамики у больных с эссенциальной артериальной гипертонией в зависимости от степени дисфункции почек.

Материал и методы. В исследование включили 112 больных (63 мужчин и 49 женщин). Из них у 35 больных (1-я группа) скорость клубочковой фильтрации составила 90 мл/мин/1,73 м² и более, у 43 больных (2-я группа) — 60—89 мл/мин/1,73 м² и у 34 больных (3-я группа) — 59—45 мл/мин/1,73 м². Больные в течение 24 нед получали лечение фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина в виде лекарственных форм (10/5 или 10/10 мг/сут).

Результаты. Во всех группах препарат продемонстрировал выраженный и сопоставимый антигипертензивный эффект, однако динамика структурно-функциональных показателей левого желудочка и плечевой артерии была выражена у больных 3-й группы. При этом показатели эндотелийзависимой вазодилатации, сердечного индекса и фракции выброса достоверно повысились, индекс массы миокарда левого желудочка, наоборот, уменьшился. У больных 2-й и 3-й групп достоверно уменьшились индекс сопротивления и индекс пульсации в междолевых почечных артериях, скорость клубочковой фильтрации, наоборот, повысилась. Уровень креатинина в сыворотке крови достоверно снизился только в 3-й группе. Экскреция альбумина с мочой достоверно уменьшилась во всех группах у больных, имеющих микроальбуминурию.

Заключение. Выраженность ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с артериальной гипертензией и органопротективная эффективность фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина коррелируют со степенью дисфункции почек.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; комбинация периндоприла и амлодипина; органопротекция; внутривисцеральная гемодинамика.

ORGANOPROTECTIVE EFFECTS OF THE COMBINATION OF PERINDOPRIL AND AMLODIPINE DEPENDING ON THE RENAL FUNCTIONAL STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

B.G. Iskenderov¹, Z.M. Budagovskaya², O.N. Sisina¹

¹Penza Institute of Advanced Medical Training; ²G.A. Zakhar'in Penza Emergency Care Hospital, Russia

Aim. To estimate effect of combined perindopril/amlodipine therapy on structural and functional characteristics of the heart and blood vessels, intrarenal hemodynamics in patients with essential arterial hypertension (AH) depending on the degree of renal dysfunction.

Material and methods. 112 patients (63 men and 49 women) were included in the study; 35 of them (group 1) had the glomerular filtration rate (GFR) 90 ml/min/1,73 m² or higher; 43 (group 2) — 60—89 ml/min/1,73 m² and 34 (group 3) — 59—45 ml/min/1,73 m². The patients were treated with a fixed combination of dosage forms of perindopril and amlodipine at 10/5 mg/days or 10/10 mg/days for 24 weeks.

Results. Pronounced antihypertensive effect of therapy was comparable in all groups. However dynamics of structural and functional indicators of the left ventricle (LV) and a brachial artery was apparent only in group 3. Endothelium-dependent