

Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии

Н. А. Черкащенко, врач-гастроэнтеролог, терапевт зав. терапевтическим отделением¹
М. А. Ливзан, д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор²
Т. С. Кролевец, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии²
Е. В. Чебаненко, эксперт управления по развитию регионального здравоохранения и медицинской деятельности²

¹ФГБУЗ «Западно-Сибирский медицинский центр» ФМБА России, г. Омск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy

N. A. Cherkashchenko, M. A. Livzan, T. S. Krolevets Tatyana, E. V. Chebanenko

West Siberian Medical Centre of the FMBA of Russia, Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

В открытое сравнительное исследование мы включили 183 пациента с НАЖБП. Цель исследования. Для улучшения прогнозирования метаболических рисков у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ после холецистэктомии и создания системы поддержки врачебных решений. Материалы и методы. Основная группа представлена пациентами с НАЖБП и ЖКБ (n = 88), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ), группа сравнения – пациентами с НАЖБП без ЖКБ (n = 95). Проведено стандартное лабораторно-инструментальное обследование, в том числе оценка стадии фиброза печени с помощью эластометрии и оценка уровня гормонов – лептина, его растворимого рецептора, адипонектина и инсулина. Результаты. Выявлено, что коморбидное течение ЖКБ и НАЖБП клинически характеризуется симптомами диспепсии и общесоматическими жалобами. У пациентов с ЖКБ и перенесенной холецистэктомией установлена статистически значимая ассоциация с развитием сахарного диабета второго типа ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$) и высокая распространенность ишемической болезни сердца (25,00% против 9,47% у пациентов группы сравнения; $p \leq 0,01$), отмечаются более высокие показатели ХС ЛПНП и ГП ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$). У пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, выявлены феномен инсулино- и лептинорезистентности, высокий уровень адипонектина. Гиперлептинемия отмечена среди больных НАЖБП с ЖКБ после холецистэктомии (H = 5,812, $p \leq 0,05$, $r_s = 0,313$, $p \leq 0,05$). Перенесенная ХЭ у пациентов, страдающих ЖКБ и НАЖБП, ассоциирована с формированием прогрессирующих стадий фиброза печени ($r_s = 0,366$; $p \leq 0,01$). Выводы. Мы разработали систему поддержки принятия врачебных решений о возможности холецистэктомии у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ, рассчитывая индивидуальный метаболический риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и ухудшение течения НАЖБП.

Ключевые слова: метаболические риски, неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия.

Summary

183 patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were included into the case control study. Objective. Development a medical decision support system to improve the prediction of metabolic risks in persons with comorbid NAFLD and gallstone disease (GD) after cholecystectomy. Materials and methods. The main group was represented by patients with NAFLD and GD (n = 88), of which 53 patients underwent cholecystectomy. The comparison group was represented by patients with NAFLD without GD (n = 95). A standard laboratory and instrumental examinations were performed, including elastometry to assess of the stage of liver fibrosis and assessment of the level of hormones leptin, its soluble receptor, adiponectin and insulin. Results. Patients suffering from GD and NAFLD had a symptom of dyspepsia and general weakness. High prevalence of type 2 diabetes ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$) and coronary heart disease (25.00% versus 9.47% in the comparison group; $p \leq 0,01$), high level of LDL and GGT ($r_s = 0,228$, $p \leq 0,01$ and $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$) were found in patients with GD after cholecystectomy. The phenomenon of insulin and leptin resistance, high levels of adiponectin were detected in patients suffering from NAFLD and GD. Hyperleptinemia was observed in NAFLD patients with GD after cholecystectomy (H = 5.812, $p \leq 0,05$, $r_s = 0,313$, $p \leq 0,05$). Cholecystectomy in patients suffering from GD and NAFLD was associated with the formation of progressive stages of liver fibrosis ($r_s = 0,366$; $p \leq 0,01$). Conclusion. We have developed a decision support system to assess of the possibility of cholecystectomy in patients with NAFLD and GD according to the level metabolic risk of cardiovascular diseases and NAFLD progression.

Key words: metabolic risks, non-alcoholic fatty liver disease, gallstone disease, cholecystectomy.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени прямо пропорционально увеличению числа лиц, имеющих факторы риска – ожирение, гиперлипидемию и сахарный диабет второго типа [1]. НАЖБП охватывает целый спектр изменений в печеночной ткани от стеатоза до стеатогепатита (НАСГ) с фиброзом/циррозом или без него и гепатоцеллюлярной карциномой [2]. На сегодняшний день следует признать, что рассмотрение НАЖБП как самостоятельного заболевания ущемлено.

К НАЖБП следует относиться как к мультидисциплинарной проблеме. Неслучайно смертность пациентов НАЖБП обусловлена увеличением риска кардиоваскулярных событий [3]. Определяющим фактором данного неблагоприятного исхода при этом является фиброз печени [4].

До сих пор не установлены возможные механизмы, интерпретирующие ассоциации между НАЖБП и другими метаболически активными заболеваниями. Данные литературы говорят о том, что инсулинорезистентность, дислипидемия, активация медиаторов воспаления и фиброгенеза вследствие ожирения и гормональной активности

висцеральной жировой ткани, изменение качественного и (или) количественного состава кишечной микробиоты имеют отношение к развитию и прогрессированию напрямую несвязанных с НАЖБП заболеваний [5–9], в том числе и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Остается неясным, является ли НАЖБП предшественником ЖКБ или ЖКБ указывает на наличие признаков метаболического синдрома, который ускоряет прогрессирование НАЖБП. Вместе с тем метаанализ 12 наблюдательных исследований с включением 76629 пациентов продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск возникновения ЖКБ больше в 1,5 раза [10]. Активно обсуждаются и полученные в последние десятилетия данные о том, что основной хирургический метод лечения ЖКБ – холецистэктомия (ХЭ) имеет неблагоприятные последствия для пациентов в виде увеличения их сердечно-сосудистого риска [11].

Мы рассмотрели клинические особенности и метаболические риски коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ.

Цель исследования

Разработать систему поддержки врачебных решений для улучшения прогнозирования метаболических рисков у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ после холецистэктомии.

Задачи исследования

1. Выявить метаболические риски коморбидного течения неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни в сравнении с пациентами без желчнокаменной болезни.
2. Определить возможные механизмы формирования метаболических рисков у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью различной стадии.
3. На основании выявленных метаболических рисков разработать систему поддержки принятия решений по прогнозу метаболических рисков после холецистэктомии у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ путем применения математического аппарата нечеткой логики (fuzzy logic) и построения нечетких правил (fuzzy rule), описывающих связь рисков и течения заболевания.

Материалы и методы

Для достижения цели и поставленных задач мы провели открытое сравнительное исследование пациентов с установленным диагнозом НАЖБП в возрасте старше 18 лет. Подозрение на чрезмерное и (или) опасное употребление спиртных напитков, по результатам опросников AUDIT и CAGE, подозрение, по результатам обследования, на лекарственный гепатит, аутоиммунный, гемохроматоз или болезнь Вильсона–Коновалова, цирроз печени, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания при недостижении целевых уровней основных показателей, характеризующих их течение и риски (такие как артериальная гипертензия [АГ], ишемическая болезнь сердца [ИБС], сахарный диабет второго типа и др.) рассматривались нами как критерии исключения. Всего скринингу было подвер-

гнуто 250 пациентов с НАЖБП, однако исследовательская когорта после коррекции, по результатам обследования, составила 183 человека – 127 (69,39%) мужчин и 56 (30,6%) женщин, средний возраст которых 48,9 года.

На этапе скрининга нами было проведено клиническое и лабораторное обследование пациентов, стандартное для лиц с заболеваниями гастроэнтерологического профиля. Для оценки выраженности жалоб мы применяли балльную систему: 0 – отсутствие симптомов, 1 – слабая выраженность симптома, 2 – умеренная выраженность симптома, 3 – выраженность симптома значительной степени. Дополнительно определялись сывороточные уровни инсулина, лептина, растворимого рецептора к лептину и адипонектина. Из инструментальных методов диагностики пациентам выполнены ультразвуковое абдоминальное исследование и эластометрия печени.

Для определения диагностически ценных клинических признаков коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ результаты обследования изучались в группах: в основную вошли пациенты, страдающие НАЖБП и ЖКБ ($n = 88$), из которых 53 пациента перенесли холецистэктомию (ХЭ); в группу сравнения – пациенты, страдающие НАЖБП без ЖКБ ($n = 95$).

Обработка результатов исследования и графический анализ данных проводились при помощи программ пакета Microsoft 2010, а также языка программирования Python и специализированных библиотек анализа данных (NumPy, Pandas). Реализованы методы описательной статистики: несвязанные группы рассматривались при помощи критерия Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis H-test) и Манна–Уитни (Mann–Withney U-test). Для номинативных показателей был применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisher exact p), критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Нулевая гипотеза отвергалась при значениях $p \leq 0,01$.

Мы использовали математический аппарат нечеткой логики (fuzzy logic) и построения нечетких правил (fuzzy rule), описывающих связь рисков и течения заболевания, чтобы разработать систему поддержки принятия решений по тактике ведения и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью различной стадии.

Результаты

В отношении пола и возраста мы отметили, что исследуемая когорта была представлена лицами трудоспособного возраста (от 40 до 60 лет), а в группе лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ, достоверно больше было пациентов женского пола (36 пациенток [40,9%] и 20 [21,1%] в группе сравнения, $\chi^2 = 8,48$; $p \leq 0,01$). Были обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи возраста пациентов, длительности течения НАЖБП с наличием ЖКБ и ХЭ ($r_s = 0,135$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,168$, $p \leq 0,01$ соответственно).

По результатам опроса пациентов с оценкой наличия и выраженности жалоб нами было выявлено, что у 120 (66%) пациентов жалобы, указывающие на патологию билиарной системы, отсутствовали, что может быть обусловлено отсутствием болевых рецепторов в ткани печени, а появление жалоб может указывать либо на функциональные нарушения билиарного тракта, либо на увеличение размеров печени. Подробная структура жалоб представлена на *рисунке 1*.

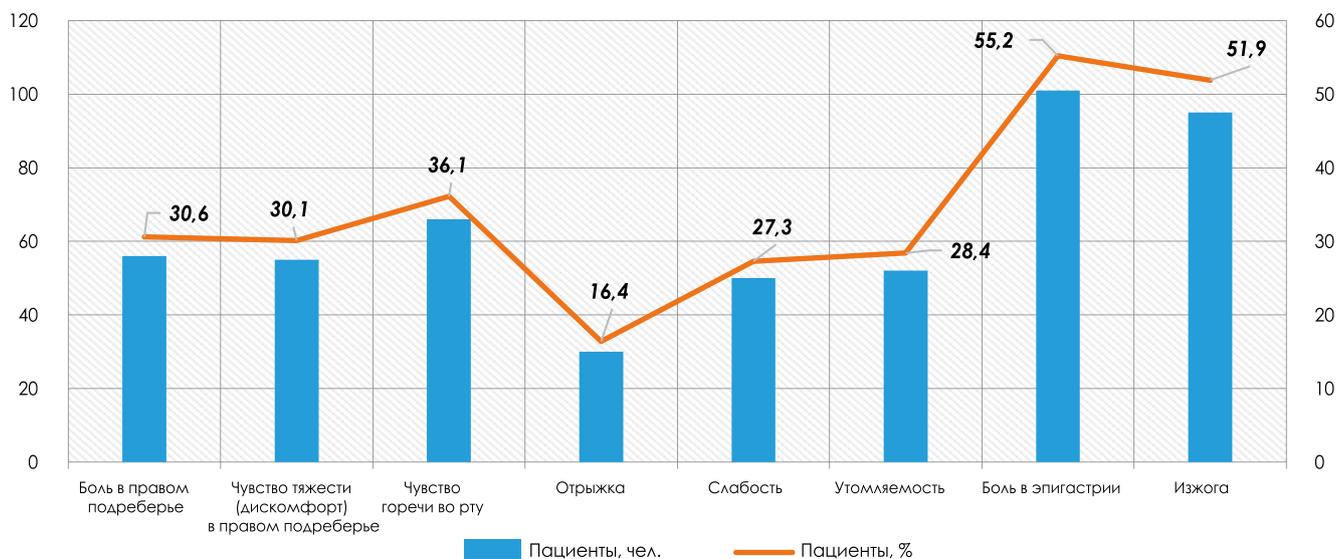


Рисунок 1. Жалобы пациентов, страдающих НАЖБП (n = 183).

Такие общие симптомы, как слабость, быстрая утомляемость при привычной физической нагрузке, достоверно чаще встречались у пациентов основной группы, чем среди лиц, страдающих НАЖБП без ЖКБ ($\chi^2 = 11,34$, $r_s = 0,234$; $p \leq 0,01$). Достоверно чаще пациенты основной группы предъявляли жалобы на ощущение горечи во рту ($\chi^2 = 11,66$, $r_s = 0,147$; $p \leq 0,01$), при этом сила положительной взаимосвязи возрастала у пациентов после ХЭ ($r_s = 0,231$; $p \leq 0,01$).

Анализ сопутствующей патологии (рис. 2) продемонстрировал статистически значимо большую распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди лиц, страдающих НАЖБП и ЖКБ (25,00 против 9,47% у пациентов группы сравнения ($r_s = 0,207$, $p \leq 0,01$ для ЖКБ и $r_s = 0,258$, $p \leq 0,01$ для ХЭ)). Вместе с тем сочетание НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с развитием СД второго типа ($r_s = 0,164$; $p \leq 0,01$), тогда как отсутствие ЖКБ – с наличием нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе ($r_s = -0,212$; $p \leq 0,01$).

Сравнительный статистический анализ лекарственного анамнеза пациентов выявил достоверно более частый прием

амлодипина пациентами с сопутствующей ЖКБ (13 [14,77%] в сравнении с 5 [5,26%] без ЖКБ, $\chi^2 = 4,66$; $p \leq 0,01$). Лицам основной группы чаще назначались статины, при этом у лиц с удаленным желчным пузырем этот показатель достиг максимальных значений (42,51%, в группе сравнения 27,37%, $\chi^2 = 6,45$; $p \leq 0,01$). Подобная картина наблюдалась и в отношении диуретиков (у лиц основной группы с сохраненным желчным пузырем – 5,71%, в подгруппе после ХЭ – 30,19%). Статистически достоверных различий в назначении препаратов других групп выявлено не было.

Пациенты с НАЖБП страдали ожирением или имели избыточную массу тела. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – $33,20 \pm 4,49$ кг/м². Соотношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) в исследуемой когорте лиц соответствовало абдоминальному характеру распределения жировой ткани независимо от пола пациентов (среднее значение ОТ/ОБ = $1,02 \pm 0,07$). При анализе этого показателя было установлено, что пациенты группы сравнения имеют более высокие значения в сравнении с пациентами с сопутствующей ЖКБ ($U = 1,96$, $p \leq 0,01$; $r_s = -0,164$, $p \leq 0,01$).

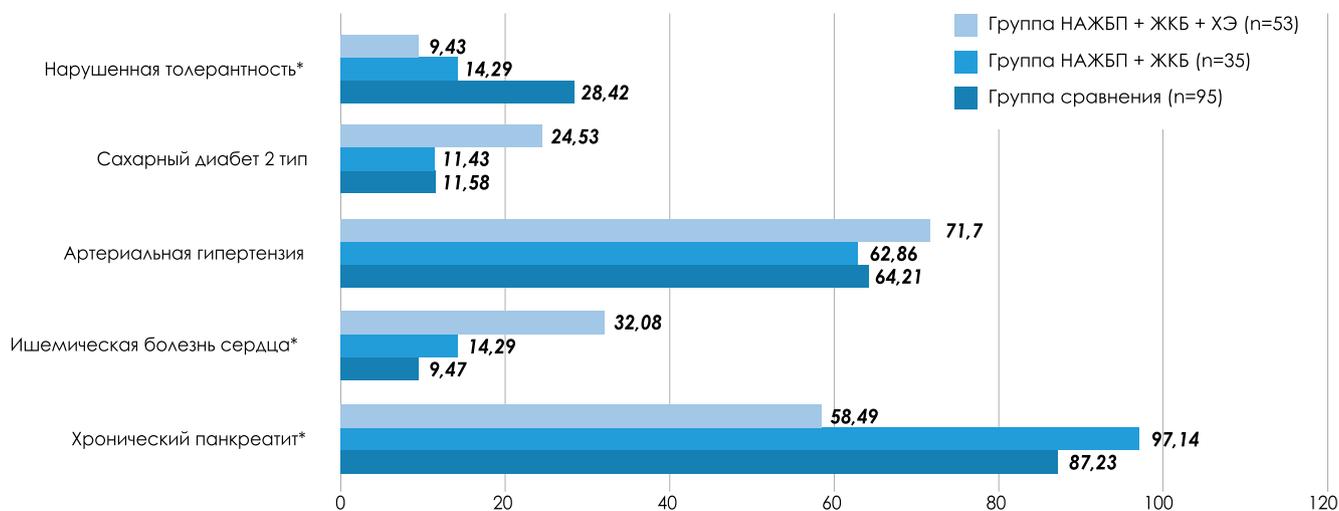


Рисунок 2. Распространенность сопутствующей патологии в группах сравнения (значения указаны в процентах, * – различия статистически значимы; $p \leq 0,01$).

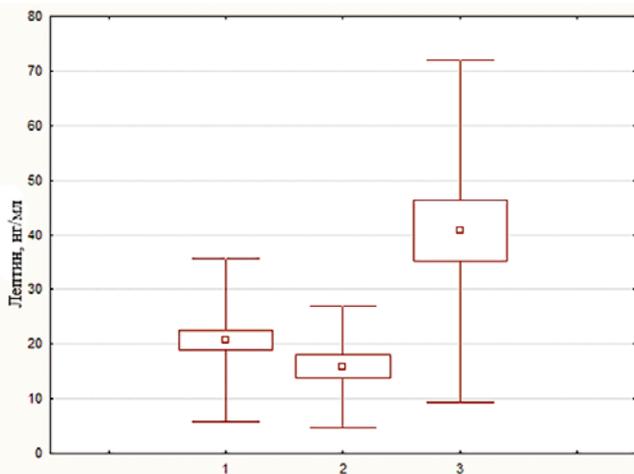


Рисунок 3. Значения уровня лептина в группах сравнения (группа 1 – группа сравнения; группа 2 – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем; группа 3 – пациенты с НАЖБП, ЖКБ, перенесшие холецистэктомию).

При осмотре органов брюшной полости боль в правом подреберье у пациентов без ЖКБ выявлена достоверно чаще: 73 пациента (76,84%), $\chi^2 = 6,65$; $p \leq 0,01$, что может быть обусловлено скорее гепатомегалией, чем билиарными симптомами. В свою очередь, у пациентов с ЖКБ с высокой степенью достоверности отмечен симптом болезненности при пальпации поджелудочной железы по Гроту ($\chi^2 = 4,38$; $p \leq 0,01$).

В общем анализе крови нами не было выявлено отклонений и (или) достоверно значимых различий между группами. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), по результатам биохимического анализа, был выявлен у 89 (53%) пациентов, при этом повышение АЛТ – у 55 (30,05%) пациентов, повышение АСТ – у 35 (19,13%) пациентов, повышение ГГТ – у 42 (22,95%), повышение ЩФ – у 36 (19,67%). По результатам сравнительного и корреляционного анализов повышение ГГТ ассоциировано с ЖКБ и ХЭ ($r_s = 0,242$, $p \leq 0,01$ и $r_s = 0,298$, $p \leq 0,01$ соответственно), также, как и высокие значения ЛПНП ($r_s = 0,228$; $p \leq 0,01$).

Нами были установлены более высокие значения лептина (медиана в группе сравнения 16,49 нг/мл и 19,73 нг/мл в основной группе) и растворимых рецепторов к лептину (медиана в группе сравнения 7,26 нг/мл и 13,43 нг/мл в основной группе). Обращает на себя внимание, что уровень растворимых рецепторов к лептину почти двукратно превышал аналогичный показатель у лиц группы сравнения. Можно предположить наличие феномена лептинорезистентности у пациентов с НАЖБП и ЖКБ подобно инсулинорезистентности, также характерной для данной когорты (медиана НОМА-IR составила 4,54). Напротив, адипонектин имел более низкие значения в группе коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ (медиана в группе сравнения 16,05 мкг/мл и 14,38 мкг/мл в основной группе). Обращает на себя внимание значительный прирост уровня лептина в группе пациентов после ХЭ, равно как и уровня рецепторов к лептину, что наглядно продемонстрировано на рисунках 3 и 4. По результатам корреляционного анализа лептина был положительно взаимосвязан с ХЭ ($r_s = 0,336$; $p \leq 0,01$).

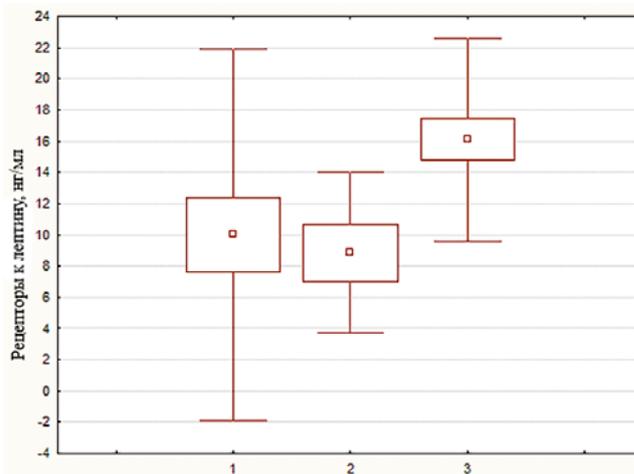


Рисунок 4. Значения уровня растворимых рецепторов к лептину в группах сравнения (группа 1 – группа сравнения; группа 2 – пациенты с НАЖБП и ЖКБ с сохраненным желчным пузырем; группа 3 – пациенты с НАЖБП, ЖКБ, перенесшие холецистэктомию).

По данным УЗИ, повышение эхогенности печени зафиксировано у 130 (71,43%) пациентов. У 159 (86,89%) пациентов при описании структуры поджелудочной железы были выявлены диффузные изменения поджелудочной железы, а также повышенная эхогенность у 92 (50,27%) и зернистость – у 5 (2,73%). Была выявлена отрицательная корреляционная связь ЖКБ и ХЭ с диаметром портальной вены ($r_s = -0,345$; $p \leq 0,01$).

Данные эластометрии нам демонстрируют превалирующее большинство пациентов с I и II стадией фиброза печени (71 (38,79%) пациент и 40 (21,86%) пациентов соответственно). У 61 (33,3%) пациента фиброз не был выявлен. Результаты распределения пациентов, в зависимости от стадии фиброза, в группах сравнения представлены на рисунке 5. Установлено, что II и III стадии фиброза чаще диагностировались у лиц основной группы, достигая максимума в группе пациентов, перенесших ХЭ. Таким образом, нами была установлена статистически достоверная значимая взаимосвязь ХЭ с прогрессированием фиброза печени при НАЖБП ($\chi^2 = 0,366$; $p \leq 0,01$).

По результатам нашего исследования мы разработали систему поддержки принятия решения о проведении ХЭ у пациентов, страдающих НАЖБП и ЖКБ, на основе нечетких множеств (табл. 1). В данной системе применяются три входные переменные (уровень лептина, его растворимого рецептора, холестерина липопротеидов низкой плотности), продемонстрировавшие прогностически неблагоприятное увеличение послеоперационного риска сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно сочетанному изменению данных показателей программа выдает результат о благоприятном метаболическом статусе в отношении проведения ХЭ или «нет» для каждого конкретного пациента. Становится очевидным, что неблагоприятный исход при проведении ХЭ ввиду высокого метаболического риска ожидаем у пациентов с гиперлептинемией, лептинорезистентностью и гиперхолестеринемией, а снижение метаболического риска будет возможно при коррекции липидного профиля, что необходимо учитывать при курации пациентов.

Обсуждение

Собственные и литературные данные говорят о наличии общих факторов риска формирования НАЖБП и ЖКБ, что определяет их коморбидность, а именно: избытка массы тела и ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета второго типа, гипер- и дислипидемии.

Пусковым моментом в развитии заболевания становится такой образ жизни, когда уровень физической активности низкий по сравнению с поступающей при употреблении высококалорийных продуктов питания энергией. В этих условиях увеличивается объем белой жировой ткани и содержание триглицеридов в адипоцитах с последующим развитием каскада взаимосвязанных нарушений обмена, приводящих к гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, а в последующем и накоплению триглицеридов в печени и липотоксичности [1, 12, 13]. Данная метаболически неблагоприятная ситуация провоцирует ухудшение качества желчи и повышение риска ЖКБ. Выявлена зависимость, при которой увеличение массы тела на 1 кг повышает секрецию холестерина на 20 мг в сутки [1]. К тому же формируется вторичная билиарная дисфункция, так как установлены взаимосвязи между уровнем холецистокинина, а следовательно, объемом желчного пузыря и выраженностью ожирения, индексом массы тела, нарушением чувствительности тканей к глюкозе [14, 15].

Последние данные подтверждают роль гормонов жировой ткани (лептин, адипонектин, висфатин, резистин и др.) в ассоциации сердечно-метаболических осложнений у пациентов с НАЖБП. Известно, что адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием. У пациентов с НАЖБП обнаружено снижение концентрации циркулирующего адипонектина независимо от других метаболических факторов [16]. Регуляция уровня адипонектина опосредуется фетуином-А, секретруемым печенью белком, который тесно связан с ожирением печени, нарушением толерантности к глюкозе и развитием резистентности к инсулину. Гиперлептинемия также ассоциирована с высоким риском развития

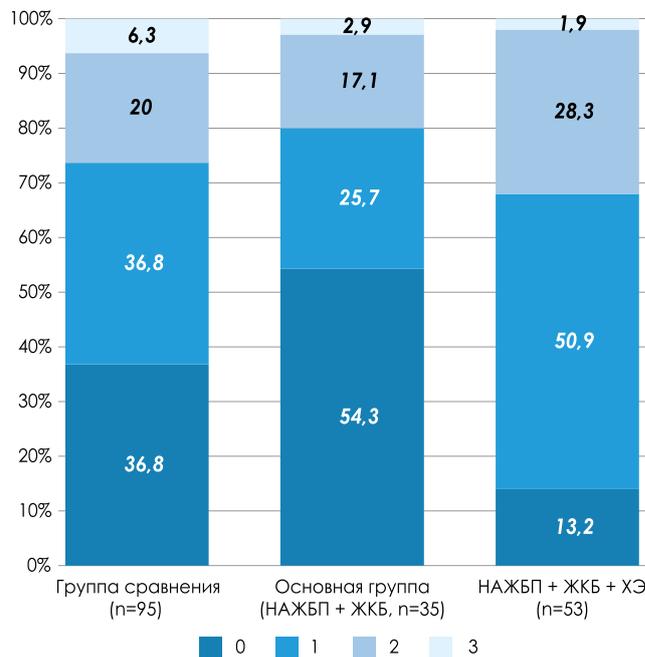


Рисунок 5. Стадии фиброза (0–III) в группах сравнения (значения указаны в процентах).

сердечно-сосудистых заболеваний [17] как в результате атерогенных эффектов данного гормона, так и влияния на свертываемость крови, вызывая агрегацию тромбоцитов. У пациентов с НАЖБП обнаружен феномен гиперлептинемии и лептинорезистентности, что согласуется с результатами настоящего исследования [18, 19]. Лептин регулирует глюконеогенез в печени и чувствительность к инсулину. Соответственно дефекты действия лептина, которые имеют место в состоянии лептинорезистентности, приводят к нарушению работы печени, а именно к гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлипидемии [20]. Вместе с тем есть данные о том, что лептин влияет на секрецию холестерина желчи и, как следствие, на образование холестериновых камней в желчном пузыре у людей [21]. А в экспериментальных исследованиях на мышах продемонстрировано

Таблица 1
Схематичное изображение системы принятия врачебных решений

Уровень лептина	Функция	Уровень растворимых рецепторов к лептину	Функция	Уровень холестерина ЛПНП	Вывод / значение метаболического риска
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Норма	Низкий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Норма	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Низкий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Высокий
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Ниже нормы	Низкий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Ниже нормы	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	ИЛИ	ИЛИ	Ниже нормы	Низкий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Ниже нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Ниже нормы	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Выше нормы	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Ниже нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Выше нормы	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Выше нормы	Высокий
Норма	ИЛИ	Норма	ИЛИ	Норма	Низкий

влияние лептина на моторику желудочно-кишечного тракта через холецистокинин, который, как известно, оказывает расслабляющий эффект на сфинктер Одди и увеличивает ток желчи [22]. Таким образом, гиперлептинемия и лептинорезистентность могут рассматриваться в качестве механизма коморбидного течения НАЖБП и ЖКБ, по результатам нашего исследования. В свою очередь, уровень адипонектина положительно коррелирует с чувствительностью периферических тканей к инсулину и отрицательно – с инсулинорезистентностью. В последние годы низкий уровень адипонектина рассматривается многими исследователями как один из предикторов развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования демонстрируют ассоциацию уровня адипонектина с компонентами метаболического синдрома, а также его протективную роль в отношении развития стеатоза, стеатогепатита и их прогрессирования [23]. У наших пациентов с НАЖБП и ЖКБ, перенесших ХЭ, мы увидели низкий уровень адипонектина и высокий уровень лептина, что коррелировало с неблагоприятным сердечно-сосудистым риском.

Касательно тактики ведения пациентов с ЖКБ мы знаем, что при бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться наблюдения пациента без активного лечения [24]. Основным методом хирургического лечения остается ХЭ. В многочисленных работах показано, что риск неблагоприятного исхода ХЭ низкий и опасность рецидива симптоматики при таком способе лечения наименьшая. За последние годы накоплены многочисленные данные о нежелательных последствиях ХЭ как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде.

Согласно позиции Всемирной гастроэнтерологической ассоциации, общий риск летальности вследствие ХЭ варьирует в пределах 0,14–0,15 % в зависимости от возраста и физического состояния пациентов. Появились данные об увеличении прогрессирования метаболического синдрома и, в частности, НАЖБП, после ХЭ. По результатам III национального исследования здоровья и питания населения США (1988–1994) с включением 12 тысяч пациентов без вирусного гепатита, не злоупотребляющих алкоголем, НАЖБП выявлялась в два раза чаще у лиц с ЖКБ (у 34,4%), чем у больных без наличия камней в желчном пузыре (17,9%). При этом после ХЭ патология печени обнаруживалась в 48,4 % случаев [25]. Рассматривается роль фактора роста фибробластов 19 (FGF19), вырабатываемых в желчном пузыре холангиоцитами, который в постхолецистэктомическом периоде резко снижается. Учитывая метаболические эффекты FGF19 (гипогликемический, гиполлипидемический, купирование инсулинорезистентности, контроль выработки желчных кислот, являющихся естественным лигандом фарнезоидного ядерного рецептора), можно предположить влияние ХЭ на метаболический статус пациента [26]. Также предполагается гипервозбуждение периферических и гормонально-активных рецепторов энтерогепатической циркуляции, в частности фарнезоид-Х-рецептора (FXR), в результате потери резервуарной

функции желчного пузыря после холецистэктомии, который участвует в регулировании расхода энергии, липидного обмена и гомеостаза глюкозы [27]. Изменение ритма поступления ЖК и их качества без адекватной их секреции и концентрации к тому же приводит и к изменению качества кишечной микробиоты, которая играет самостоятельную патогенетическую роль при НАЖБП [28]. В литературе также активно обсуждается высокая частота кардиоваскулярных катастроф у пациентов, перенесших ХЭ по поводу ЖКБ [29]. В нашем случае при коморбидном течении НАЖБП и ЖКБ пациенты после ХЭ имели статистически значимую высокую частоту различных форм ишемической болезни сердца, а также высокую распространенность прогрессирующих стадий фиброза печени.

Выводы

1. Коморбидное течение НАЖБП и ЖКБ ассоциировано с увеличением риска формирования сердечно-сосудистой патологии и прогрессирования фиброза печени в сравнении с изолированной НАЖБП.
2. Холецистэктомию у лиц с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ следует рассматривать как фактор, отягощающий метаболические риски у пациента.
3. Лептинорезистентность, подавление синтеза адипонектина, увеличение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и стадии фиброза наряду с инсулинорезистентностью – ключевые механизмы формирования и увеличения метаболических рисков у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ.
4. Уровни лептина, его растворимого рецептора и холестерина липопротеидов низкой плотности вошли в разработанную систему поддержки принятия врачебных решений об уровне метаболического риска в постхолецистэктомическом периоде у пациентов с коморбидным течением НАЖБП и ЖКБ.

Работа подготовлена в рамках гранта президента России для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний № НШ-2558.2020.7) (соглашение № 075–15–2020–036 от 17 марта 2020 года) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности»

Список литературы

1. EASL–EASD–EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // Journal of Hepatology. 2016. V. 64, N6. P. 1388–1402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 2. С. 24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>
3. Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. // J Hepatol. 2016. V. 65. P. 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
4. Parambir S, Dulail, Sidharth Singh, Janki Patel [et al.]. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. // Hepatology. 2017. V. 65, N. 5. P. 1557–1565. DOI: 10.1002/hep.29085.
5. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. // J Clin Translat Hepatol. 2017. N5. P. 384–93. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00013.

6. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018. Т. 155, № 7. С. 43–51. eLIBRARY ID: 38200880.
7. Ливзан М.А., Лаптева И.В., Кролевец Т.С., Черкащенко Н.А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 58–63. DOI: 10.21518/2079-701X2015-13-58-63.
8. Da Zhou, Jian-Gao Fan. Microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. // World J Gastroenterol. 2019. V. 25, N 17. P. 2019–2028. DOI: 10.3748/wjg.v25.i17.2019.
9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. Т. 170, № 10. С. 57–65. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
10. Veeravich Jaruvongvanich, Anawin Sanguankeo & Sikarin Upala. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Digestive Diseases and Sciences. 2016. N 61. P. 2389–2396. DOI: 10.1007/s10620-016-4125-2.
11. Lailai Fan, Baihui Chen, Zhijuan Dai. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. // S Cien Tifi C Repor TS. 2017. N 7. P. 15104. DOI: 10.1038/s41598-017-15430-5.
12. Nascimbeni F.; Ballestri S.; Machado M. V.; Mantovani A.; Cortez-Pinto H.; Targher G.; Lonardo A. Clinical relevance of liver histopathology and different histological classifications of NASH in adults. Expert. Rev. // Gastroenterol. Hepatol. 2018. N 12. P. 351–367. DOI: 10.1080/17474124.2018.1415756.
13. Гаус О.В., Ахмедов В.А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. // Фундаментальные исследования. 2013. № 7. С. 51–54.
14. Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. Cholesterol cholelithiasis: part of a systemic metabolic disease, prone to primary prevention. // Expert Rev Gastroenterol. Hepatol. 2019. V. 13, N 2. P. 157–171.
15. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 1. С. 128–133.
16. Ix J.H.; Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: The roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. N 21. P. 406–412.
17. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Палаткина Л.О. Адипокины и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические параллели и терапевтические перспективы. // АГ. 2011. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/adipokiny-i-serdechno-sosudistyie-zabolevaniya-patogeneticheskie-paralleli-i-terapevticheskie-perspektivy> [дата обращения: 20.03.2019].
18. Saxena Neeraj K. Anania Adipocytokines and hepatic fibrosis / Neeraj K. Saxena, Frank A. Anania. // Trends in Endocrinology and Metabolism. 2015. Vol. 26, N 3. P. 153–161.
19. Роль лептина и лептинорезистентности в формировании неалкогольной жировой болезни печени у лиц с ожирением и избыточной массой тела. / Ливзан М.А., Лаптева И.В., Миллер Т.С. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014. № 8 (108). С. 27–33.
20. Javor ED, Ghany MG, Cochran EK, Oral EA, de Paoli AM, Premkumar A, Kleiner DE, Gorden P. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. // Hepatology. 2005. N 41. P. 753–760.
21. Méndez-Sánchez N., Ponciano-Rodríguez G. Effects of leptin on biliary lipids: potential consequences for gallstone formation and therapy in obesity. // Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 2005. V. 5, N 2. P. 203–208.
22. Sarac S., Atamer A., Atamer Y. [et al.] Leptin levels and lipoprotein profiles in patients with cholelithiasis. // Journal of International Medical Research. 2015. V. 43, N 3. P. 385–392. DOI: 10.1177/0300060514561134.
23. Milner K., van der Poorten D., Xu A., Bugianesi E., Kench J., Lam K., Chisholm D., George J. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. // Hepatology. 2009. N 49 (6). P. 1926–1934.
24. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Т. 26, № 3. С. 64–80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>
25. Ruhl C.E., Everhart J.E. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholelithiasis in the US population. // Am J Gastroenterol. 2013, Jun. V. 108, N 6. P. 952–958.
26. Kwak MS, Kim D, Chung GE, et al. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. // World J Gastroenterol. 2015. N. 21. P. 6287–6295.
27. Nervi F, Arrese M. Cholecystectomy and NAFLD: does gallbladder removal have metabolic consequences? // Am J Gastroenterol. 2013. V. 108, N. 6. P. 959–961.
28. Chen Y, Yu Tian SW. Cholecystectomy as a risk factor of metabolic syndrome: from epidemiology to biochemical mechanisms. // Laboratory Investigation. 2018. N. 98. P. 7–14.
29. Fairfield C.J., Wigmore SJ, Harrison EM. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease. // Sci Rep. 2019. V. 9, N 1. P. 5830.

Для цитирования: Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Чебаненко Е.В. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии. Медицинский алфавит. 2020; (30): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>.

For citation: Cherkashchenko N.A., Livzan M.A., Krolevets T.S., Chebanenko E.V. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. Medical alphabet. 2020; (30): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17>.



СОЮЗ «БЕЛГОРОДСКАЯ ТОРГОВО-ПРОМЫШЛЕННАЯ ПАЛАТА»



БЕЛЭКСПОЦЕНТР

Приглашаем принять участие в ФОРУМЕ ЗДОРОВЬЯ И КРАСОТЫ
и XXIII межрегиональной специализированной выставке

«Медицина. Фармация» 11–13 ноября 2020 г.

Выставка проводится под патронажем ТПП РФ

- Медицинская техника, оборудование, инструменты
- Инновационные медицинские технологии
- Офтальмологическое оборудование и оптические приборы
- Лабораторная медицина (тест-системы, лабораторное оборудование, лабораторная диагностика, лабораторная мебель)
- Расходные материалы, шовные материалы
- Медицинские услуги (центры, клиники, страхование)
- Современные информационные технологии в медицине и фармацевтике
- Проектирование, комплексное оснащение оборудованием больниц, врачебных кабинетов, лечебных заведений, санаториев
- Медицинская мебель
- Медицинские учреждения, НИИ, учебные заведения
- Санаторно-курортное лечение
- Центры реабилитации, спортивная медицина
- Предметы и приборы для домашней медицины
- Средства нетрадиционной медицины
- Предметы ухода за больными
- Средства дезинфекции, дезинсекции, дератизации
- Оборудование для контроля и защиты окружающей среды, очистки воздуха, воды
- Лекарственные средства
- Изделия медицинского назначения
- Иммунобиологические препараты
- Гомеопатические средства
- Витамины и минерально-витаминные комплексы
- Биологически активные и пищевые добавки, натурпродукты
- Средства гигиены
- Парфармацевтическая продукция
- Фитопродукты, фиточаи, бальзамы, настойки, мази, фитотерапия, ароматерапия
- Диетическое питание
- Лечебная косметика
- Медицинская одежда, лечебный трикотаж, ортопедические изделия
- Оборудование для производства лекарственных средств. Упаковка для лекарств
- Детское питание, товары для детей и новорожденных

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Белгород, ул. Победы, 147 А, ВКК «Белэкспоцентр»

Более подробную информацию можно получить по теле-

фонам: (4722) 58–29–65, 58–29–66, 58–29–41

E-mail: belexpo@mail.ru, <http://www.belexpocentr.ru>