

ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СИНДРОМА ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Одинец Д.Ф., Качар И.В., Плотникова Л.М., Сурвилло Л.И.

*ГУО «БелМАПО», кафедра общей врачебной практики; МСЧ
ОАО «ММЗ имени С.И. Вавилова – управляющая компания
холдинга «БелОМО»; УП ХОП ИБОХ НАН Беларуси, Минск*

Неалкогольная жировая болезнь печени – спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у лиц, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени.

Данное заболевание является самостоятельной нозологической единицей, подразделяющейся на 2 стадии:

- стеатоз печени;
- НАСГ.

Известно множество причин стеатоза печени, однако НАЖБП преимущественно ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и метаболическим синдромом (МС). Однако у большинства лиц с ИР выявляется лишь жировая дистрофия печени, а механизмы и топография повреждения гепатоцитов, воспаления, пути формирования фиброза остаются неясными, что предполагает участие других патогенетических механизмов. В качестве одного из кандидатов на роль фактора патогенеза НАЖБП, прежде всего НАСГ, рассматривается перегрузка железом (ПЖ).

ПЖ характеризуется количественным увеличением элементного железа в организме, прежде всего в печени, сопровождающимся повреждением тканей вследствие токсического действия избытка микроэлемента. В отличие от наследственного гемохроматоза (НГХ), обусловленного генетически детерминированным усилением абсорбции железа, вторичная ПЖ представляет собой вторичное увеличение железа в организме, обусловленное различными причинами и

механизмами.

В 1997 г. Y. Deugnier и соавт. определили разновидность ПЖ при НАЖБП, характеризующейся гиперферритинемией, нормальной или слегка повышенной степенью насыщения трансферрина железом (НТЖ) и повышением содержания железа в печеночной ткани как синдром дисметаболической перегрузки железом (dysmetabolic iron-overload syndrome – DIOS). Несколько позже состояние, сопровождающееся избыточным накоплением железа в печеночной ткани, с повышенной концентрацией СФ и нормальной или слегка повышенной НТЖ у больных без *HFE* – мутаций, свойственных классическому наследственному гемохроматозу (НГХ), было описано М.Н. Mendler в 1999 г. как синдром печеночной перегрузки железом, ассоциированный с ИР (insulin resistance-associated hepatic iron overload – IR-HIO) по причине частой связи со стеатозом печени и проявлениями МС.

Далее, ввиду идентичности описанных состояний, для описания ПЖ при МС в литературе стала использоваться аббревиатура DIOS/IR-HIO. А. Riva и соавт. (2008) на основании собственных исследований предложили более строгое определение DIOS/IR-HIO как синдром, характеризующийся наличием двух и более компонентов МС, стеатозом печени и нормальным НТЖ.

В итоге многочисленных исследований сформировались представления об особенностях ПЖ при МС, которыми являются: 1) легкое или умеренное повышение содержания железа в печени, 2) повышенный уровень СФ, 3) нормальный или слегка повышенный НТЖ.

Цель: определить значение метаболического синдрома и синдрома дисметаболической перегрузки железом в прогрессировании НАЖБП.

Материалы и методы. В исследование включены работающие лица, последовательно обращавшиеся за медицинской помощью в МСЧ ОАО «БелОМО-ММЗ им. С.И. Вавилова» – 550 человек в возрасте от 18 до 78 лет, в том числе 205 мужчин (37,3%) и 345 женщин (62,7%). Исследование проводилось путем самоанкетирования с помощью специально разработанного опросника, включавшего вопросы, позволявшие при последующем анализе анкет оценить наличие

факторов риска ХДЗП. Вопросы анкеты включали антропометрические данные: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), потребление алкоголя (с перерасчетом на количество этанола в неделю), наличие СД. Кроме того, анкеты содержали информацию для пациентов для возможности самоанализа. На следующем этапе исследования из данной совокупности была отобрана группа пациентов с наличием признаков МС, согласно критериям Международной Федерации Диабета, утвержденным в 2010 г.: абдоминальное ожирение (ОТ более 80 см у женщин и 94 см у мужчин), артериальная гипертензия (АГ), повышение уровня глюкозы более 5,5 ммоль/л или установленный СД, повышенный уровень триглицеридов (ТГ) (более 1,7 ммоль/л), сниженный уровень HDL (менее 1,2 у женщин и 1,0 у мужчин). Анкетирование позволило выявить первые 3 признака. Данная группа составила 142 человека. Затем произведен анализ амбулаторных карт отобранной группы пациентов, который позволил выявить остальные 2 признака МС и оценить результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (КВР печени, характеристика эхогенности). Среди них была отобрана группа пациентов с наличием УЗИ-изменений, характерных для НАЖБП (стеатоз печени), которая составила 121 человек (85%). Далее в данной группе пациентов в сыворотке крови определялись маркеры ХДЗП: аланиновая (АСТ) и аспарагиновая (АСТ) аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ), уровень билирубина, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), а также липидограмма. У 106 пациентов определен уровень СЖ, СФ, трансферрина, инсулина, рассчитаны уровни инсулинорезистентности (НОМА-IR) и НТЖ. Критериями исключения являлись: злоупотребление алкоголем, наличие вирусных гепатитов, аутоиммунных и онкологических заболеваний, наличие заболеваний, протекающих в острой фазе, донорство. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 методами непараметрической статистики и корреляционного анализа Спирмена.

Результаты. Из 550 пациентов, принявших участие в анкетировании, у 142 человек выявлены признаки МС в

разных количествах. Так, ОТ была повышена у всех 142 человек (100%). СД присутствовал у 89 человек (62,7 %), АГ наблюдалась у 82 (57,7%), повышенный уровень ТГ – у 79 (56%), сниженный уровень HDL у 8 (5,6%). Наличие одного признака МС имело место у 3 человек (2,1%), двух – у 42 (29,6%), трех – у 54 (38%), четырех – у 40 (28,2%), пяти – у 3 (2,1%).

Признаки НАЖБП (наличие стеатоза на УЗИ) присутствовали у 121 человека, что составило 22% среди всех анкетированных и 85,2% среди пациентов с МС. Из них мужчин – 46 (38%), женщин – 75 (62%). При сравнении антропометрических показателей (таблица 1) выяснилось, что для больных НАЖБП характерны повышенные ИМТ и ОТ.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика антропометрических показателей больных

Антропометрический показатель	Все пациенты (n=550) Me, (min – max)	Больные НАЖБП (n=121) Me, (min – max)
Возраст, лет	47 (18 – 78)	56 (22 – 78)
ИМТ, кг/м ²	27,4 (17 – 52)	33 (26 – 52)
ОТ, см	88,6 (48 – 138)	104 (80 – 138)

Биохимические показатели углеводного и липидного обмена (в том числе необходимые для диагностики МС), а также маркеры ХДЗП представлены в таблице 2, исходя из которой видно, что максимальные значения всех показателей превышают референтные величины.

Таблица 2 – Биохимические показатели углеводного и липидного обмена, маркеры ХДЗП (n=121)

Показатель	Me	Min	Max	Перцентиль
Холестерин, ммоль/л	4,8	3	9,5	4,3 – 5,7
ТГ, ммоль/л	1,8	0,53	4,55	1,34 – 2,1
HDL, ммоль/л	1,6	1,1	2,1	1,4 – 1,9
LDL, ммоль/л	2,34	0,86	4,67	1,65 – 2,95
Глюкоза, ммоль/л	6	3,6	14,4	5 – 6,9
Инсулин, мЕ/л (n=68)	10	0,86	86	7,45 – 15,7
НОМА-IR (n=68)	2,8	0,24	28,7	1,99 – 4,25
АЛТ, ммоль/час/л	0,47	0,2	2,0	0,39 – 0,69

Показатель	Me	Min	Max	Перцентиль
АСТ, ммоль/час/л	0,22	0,1	3,2	0,17 – 0,32
ЩФ, Е/л	113	50	402	91 – 143
ГГТП, Е/л	31	9	609	22 – 48,3
Билирубин общ., мкмоль/л	13,5	11,5	47	11,5 – 16,5
КВР печени, мм	160	132	188	145 – 168

Корреляционный анализ позволил выявить прямую связь компонентов МС с параметрами НАЖБП, а именно: КВР печени был связан с ОТ ($r=0,47$, $p<0,05$) и степенью АГ ($r=0,34$, $p=0,0002$), наличием диабета ($r=0,19$, $p=0,046$), ОТ коррелировала с ГГТП ($r=0,21$, $p=0,03$), ТГ коррелировали с АСТ ($r=0,21$, $p=0,046$), ЩФ была связана с HDL ($r=0,79$, $p=0,001$). Кроме того, была установлена связь количества компонентов МС с уровнями АЛТ ($r=0,54$, $p=0,0013$) и АСТ ($r=0,67$, $p=0,006$). Данный факт в очередной раз доказывает утверждение о том, что НАЖБП является печеночной манифестацией МС.

Нарушение обмена железа

Для оценки нарушений метаболизма железа у пациентов определялись показатели, необходимые для диагностики DIOS/IR-НЮ. Кроме того, определение НТЖ было необходимо для исключения НГХ, при котором оно повышено в значительных количествах. Основные показатели феррокинетики представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Показатели феррокинетики больных НАЖБП (n=68)

Показатель	Me	Min	Max	Перцентили
СЖ, мкмоль/л	13,4	5,9	29	9 – 18,7
СФ, мкмоль/л	95	1,5	585,2	36, – 353,3
Трансферрин, г/л	2,3	1,23	3,62	1,79 – 3,02
НТЖ, %	22,7	7,9	53,1	13,4 – 34,1

Концентрация СФ, как основного показателя перегрузки железом, варьировала в пределах от 1,5 до 585,2 мкмоль/л (Me=135) и превышала верхнюю границу нормы у 19 чел. (15,7%). Кроме того, СФ, являясь острофазовым белком, способен весьма чувствительно реагировать на наличие какого-либо острого процесса. Для исключения данного фактора отбор

пациентов производился с учетом отсутствия другого острофазового показателя – С-реактивного белка. В то же время, концентрация СЖ находилась в диапазоне 5,9 – 29 мкмоль/л (Ме=13,4) и превышала верхнюю границу нормы у 6 человек (5%). Концентрация трансферрина находилась в рамках референтных величин, НТЖ превышало норму у 3 пациентов (2,5%).

Проведенный корреляционный анализ с параметрами НАЖБП и МС установил связь СФ с уровнем ГГТП ($r=0,25$, $p=0,013$), уровнем ТГ ($r=0,3$, $p=0,004$), наличием СД ($r=0,28$, $p=0,047$), НОМА-IR ($r=0,2$, $p=0,036$), АЛТ ($r=0,31$, $p=0,002$), АСТ ($r=0,24$, $p=0,016$). Кроме того, была выявлена связь количества признаков МС с СФ ($r=0,22$, $p=0,03$), что, в свою очередь, дает возможность предположить наличие влияния тяжести МС на выраженность ПЖ.

Обсуждение. НАЖБП в настоящее время заняла важное место в клинической медицине как чрезвычайно частая патология печени, которая является мультифакториальным заболеванием, результатом реализации комплекса генетических факторов, особенностей диеты и стиля жизни, которые, в свою очередь, формируют фенотип НАЖБП. Распространенность во взрослой популяции составляет 20–30% в развитых странах.

Основным метаболическим нарушением, лежащим в основе НАЖБП, является ИР. Жировая ткань – один из основных источников целого ряда биологически активных веществ, к числу которых относятся TNF-альфа – ключевой медиатор ИР, вызывающий фосфорилирование субстрата-1 инсулинового рецептора (IRS-1); резистин – другой медиатор ИР; адипонектин – антагонист резистина; лептин – активатор бета-окисления жирных кислот и др. При значительном увеличении массы жировой ткани, особенно ее висцерального пула, развивается каскад реакций, приводящих к ИР и НАЖБП.

НАЖБП и ПЖ

Железо является фундаментальным химическим элементом в биологии организмов, живущих в богатой кислородом окружающей среде. Обладая выраженными окислительно-восстановительными свойствами, принимает активное участие в транспорте кислорода гемоглобином, в синтезе ДНК (в составе

коэнзима редуктазы рибонуклеотидов) и в активности оксидоредукции многочисленных митохондриальных энзимов. Однако большие биологические преимущества этого элемента сочетаются с серьезными отрицательными свойствами – генерацией свободных радикалов и перекисного окисления липидов, тем самым поддерживая и усиливая оксидантный стресс. Поскольку печень является основным органом, депонирующим железо, проблемы, связанные с токсическим действием микроэлемента в первую очередь будут возникать именно в ней.

При вторичной ПЖ патологическому действию железо-индуцированного оксидантного стресса подвергаются гепатоциты и клетки Купфера с последующим запуском в них механизмов проапоптоза или некроза. Продукты катализа железа, прямо и опосредованно воздействуя на звездчатые клетки, стимулируют коллагенообразование – основу развития соединительной ткани и фиброза. Так, поврежденные гепатоциты и клетки Купфера потенцируют фиброгенетическую активность звездчатых клеток посредством вырабатываемых факторов паракринной стимуляции: трансформирующий фактор роста (TGF- α/β), фактор некроза опухолей (TNF- α), ингибитора металлопротеиназ-1 (MIP-1), интерлейкин 6 (IL-6). Гидроксильные радикалы и радикалы диоксида азота опосредованно, через экспрессию генов, усиливают синтез коллагена 1 типа и α -SMA (α -актин гладких мышц).

Основные механизмы повреждающего действия железа – стимуляция перекисного окисления липидов за счет катализирования железом свободнорадикальных реакций, усиление образования коллагена в местах отложения железа, прямое взаимодействие железа с ДНК, приводящее к прямому повреждению последней. Поэтому избыточное содержание железа является потенциально токсичным для организма и способно вызывать повреждения клеток и тканей, фиброз и нарушение функции органов, что ведет к прогрессированию НАЖБП. Доказано, что избыток железа может индуцировать повреждение печеночной ткани и нарушение толерантности к глюкозе или СД у больных гемохроматозом. Однако при таком состоянии имеется более тяжелая ПЖ, по сравнению с НАЖБП,

где уровень железа часто нормальный или слегка повышен.

Накопленные данные о патогенезе НАЖБП предполагают наличие связи ИР с повышенным уровнем СФ. Ряд исследований выявил повышенное содержание СФ у пациентов с МС, а также гиперферритинемию при отдельных его проявлениях. Некоторые эпидемиологические исследования предположили, что СФ может быть маркером ИР.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, можно сделать вывод о том, что ПЖ может оказывать влияние на прогрессирование НАЖБП.

616.36-003.826-085.244

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Одинец Д.Ф., Качар И.В., Плотникова Л.М.

*ГУО «БелМАПО», кафедра общей врачебной практики;
МСЧ ОАО «ММЗ имени С.И. Вавилова – управляющая компания
холдинга «БелОМО», Минск*

На сегодняшний день доминирующую позицию в структуре хронических диффузных заболеваний печени занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая представляет собой спектр характерных изменений печени преимущественно с крупнокапельным стеатозом у лиц, не употреблявших алкоголь в количествах, вызывающих повреждение печени (AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease, 2002). У большинства пациентов НАЖБП ассоциируется с метаболическими факторами риска – ожирением, сахарным диабетом (СД) и дислипидемией (the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology, 2012). Заболевание подразделяется на две категории: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).