

СОДЕРЖАНИЕ ЖЁЛЧНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Зухра Шамилевна Миннуллина^{1*}, Станислав Вениаминович Кияшко²,
Ольга Владимировна Рыжкова³, Рафик Галимзянович Сайфутдинов^{1,3}

¹Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

²Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан, г. Казань, Россия;

³Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-354

Цель. Оценить содержание первичных, вторичных и третичных неконъюгированных жёлчных кислот в крови у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Методы. Обследованы 74 пациента с неалкогольной жировой болезнью печени (30 мужчин и 44 женщины) и 51 здоровый человек (14 мужчин и 37 женщин). Выполнены антропометрия и полное клиническое, биохимическое и инструментальное обследование (определение количества жира в подкожном жировом слое). Больных со стеатозом печени было 64, со стеатогепатитом — 10. Содержание жёлчных кислот (первичные — холевая, хенодезоксихолевая; вторичные — литохолевая, дезоксихолевая, третичная — урсодезоксихолевая) в сыворотке крови определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Хромос GX-1000» (Россия).

Результаты. В крови здоровых лиц и пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени определялись неконъюгированные первичные, вторичные и третичная жёлчные кислоты. У здоровых не выявлено гендерных различий в содержании жёлчных кислот. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени уровень жёлчных кислот оказался выше, чем в контроле. Выявлено статистически значимое отличие в концентрации вторичных и третичной жёлчных кислот у больных стеатозом печени и стеатогепатитом.

Вывод. Содержание жёлчных кислот в крови пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени статистически значимо выше, чем у здоровых лиц; при стеатогепатите у женщин уровень холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот выше, чем у мужчин, в то время как литохолевой и урсодезоксихолевой кислот — ниже; статистически значимая разница между пациентами со стеатозом печени и стеатогепатитом установлена только в отношении содержания в крови вторичных и третичной жёлчных кислот.

Ключевые слова: неконъюгированные жёлчные кислоты, кровь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит.

BILE ACIDS SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Z.Sh. Minnullina¹, S.V. Kiyashko², O.V. Ryzhkova³, R.G. Sayfutdinov^{1,3}

¹Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia;

²Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia;

³Medical and sanitary unit of JSC «Tatneft» and the city of Almetyevsk, Almetyevsk, Russia

Aim. To estimate the blood levels of primary, secondary, tertiary and unconjugated bile acids in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Methods. The study included 74 patients with non-alcoholic fatty liver disease (males — 30, females — 44) and 51 healthy individuals (males — 14, females — 37). All patients underwent anthropometry and complete clinical, biochemical and instrumental examination (measuring the subcutaneous fat layer). 64 patients had hepatic steatosis, 10 — steatohepatitis. Serum levels of bile acids (primary: cholic, chenodeoxycholic; secondary: lithocholic, deoxycholic and tertiary: ursodeoxycholic) were measured by gas-liquid chromatography on «Chromos GC-1000» (Russia) scanner.

Results. Unconjugated primary, secondary and tertiary bile acids were detected in the blood of healthy individuals and patients with non-alcoholic fatty liver disease. In healthy individuals, there were no gender differences found in the bile acids levels. Patients with non-alcoholic fatty liver disease had higher level of bile acids compared to healthy controls. There was a significant difference in the concentrations of secondary and tertiary bile acids in patients with hepatic steatosis and steatohepatitis.

Conclusion. Blood bile acids levels were significantly higher in patients with non-alcoholic fatty liver disease than in healthy individuals. At steatohepatitis, females had higher levels of cholic, chenodeoxycholic and deoxycholic acids and lower levels of lithocholic and ursodeoxycholic acids compared to males. Significant difference in patients with hepatic steatosis and steatohepatitis was revealed only in levels of secondary and tertiary bile acids.

Keywords: unconjugated bile acids, blood, non-alcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, steatohepatitis.

В связи со сложностью объяснения развития многих заболеваний в последние годы появился повышенный интерес к содержанию жёлчных кислот (ЖК) в крови при различных патологических состояниях: в неврологии [8], пульмонологии [11], гематологии [6], кардиологии [9], эндокринологии [10].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой поражение печени, протекающее с развитием стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [2]. Причина данного страдания неизвестна.

Согласно статистическим данным, распространённость этого заболевания в России составляет 27,0% с колебаниями от 19,6% на юге и до 31,6% в Сибири [1]. В Западных странах в последние годы существенно уве-

личился процент людей с избыточной массой тела и лиц, страдающих стеатозом печени, а частота жировой болезни печени почти удвоилась, достигая в популяции в различных странах 10–24%. В США стеатоз печени обнаружен у 19% населения [4].

Цель исследования — оценить содержание ЖК в крови при НАЖБП.

Нами в терапевтическом отделении №4 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница №2» г. Казани обследованы 74 пациента с НАЖБП (средний возраст больных 58,4±1,5 года; 30 мужчин — средний возраст 54,6±2,4 года; 44 женщины — средний возраст 60,9±1,9 года) и 51 здоровый человек (средний возраст 57,01±1,8 года; 14 мужчин — средний возраст 60,1±3,5 года; 37 женщин — средний возраст 55,8±2,1 года). Всем пациентам были выполнены антропометрия и полное клиническое, биохимическое и инструментальное обследование (определение количества жира в подкожном жировом слое).

Критериями включения в исследование были следующими [5]:

- наличие у пациента избыточной массы тела (индекс массы тела выше 25);
- метаболический синдром: тканевая инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе;
- дислипотеинемия (гипертриглицеридемия и гипохолестеринемия);
- артериальная гипертензия: систолическое артериальное давление 140–180 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление 90–110 мм рт.ст.;
- ожирение по мужскому типу;
- повышение в крови показателей печёночных проб — аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы, триглицеридов, холестерина, насыщение трансферрина, снижение в крови содержания холестерина липопротеинов высокой плотности.

Критерии исключения [5]:

- употребление алкоголя более 30–40 г в сутки;
- приём лекарственных препаратов, которые могут стать причиной вторичного стеатоза;
- вирусные гепатиты С или В;
- аутоиммунные заболевания печени;
- цирроз печени;
- печёночная недостаточность;
- наследственные заболевания, приводя-

щие к микро- или макровезикулярному стеатозу печени;

- беременность и период лактации;
- хроническая сердечная недостаточность.

Неалкогольный стеатоз печени устанавливали при АЛТ <2 норм, АСТ <2 норм, АСТ/АЛТ >1, гипербилирубинемии <1,5 норм, повышении уровня ЩФ <1,5 норм, повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижении α -холестерина и липопротеинов высокой плотности, инсулинорезистентности, а также на основании данных ультразвукового исследования печени.

Стеатогепатит печени устанавливали при АЛТ — 2–10 норм, АСТ — 2–3 нормы, АСТ/АЛТ <1, гипербилирубинемии — 1,5–2 нормы, повышении активности ЩФ — 1,5–3 нормы, повышении уровня общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, снижении α -холестерина и липопротеинов высокой плотности, инсулинорезистентности, также учитывали данные ультразвукового исследования печени.

Больных со стеатозом печени было 64, со стеатогепатитом — 10.

Содержание ЖК (первичные — холевая, хенодезоксихолевая; вторичные — литохолевая, дезоксихолевая, третичная — урсодезоксихолевая) в сыворотке крови определяли методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Хромос ГХ-1000» (Россия).

Статистическая обработка проведена с помощью пакета программ SPSS (v. 13.0). Для сравнения показателей применяли критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего. Расхождения считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Содержание ЖК в крови здоровых людей представлено в табл. 1.

Как видно из табл. 1, содержание всех пяти ЖК у здоровых лиц статистически не различалось в зависимости от пола. В то же время по сравнению с контрольной группой уровень ЖК у пациентов с НАЖБП как при стеатозе, так и при стеатогепатите оказался значительно выше (табл. 2 и 3).

Как видно из табл. 2, как у мужчин, так и у женщин содержание ЖК в крови при стеатозе печени статистически значимо выше, чем в контроле. Так, в группе мужчин уровень холевой кислоты превышал норму на

Таблица 1

Содержание жёлчных кислот (M±m) в крови здоровых людей (контроль)

Жёлчные кислоты, мг/мл	Контроль (n=51)		p
	Мужчины (n=14)	Женщины (n=37)	
Холевая	2,86±0,01	2,84±0,01	0,424
Хенодезоксихолевая	2,80±0,03	2,72±0,06	0,535
Литохолевая	3,08±0,02	3,09±0,01	0,659
Дезоксихолевая	1,30±0,01	1,34±0,01	0,762
Урсодезоксихолевая	0,30±0,01	0,3±0,01	0,678

Таблица 2

Содержание жёлчных кислот (M±m) в крови здоровых лиц (контроль) и пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (стеатоз печени)

Жёлчные кислоты, мг/мл	Контроль (n=51)		%	Стеатоз (n=64)		%	p
	М (n=14)	Ж (n=37)		М (n=27)	Ж (n=37)		
	1	2		3	4		
Холевая	2,86±0,01	2,84±0,01	-0,7	5,28±0,08	5,36±0,06	1,5	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Хенодезоксихолевая	2,80±0,03	2,72±0,06	-2,9	5,26±0,08	5,33±0,06	1,3	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Литохолевая	3,08±0,02	3,09±0,01	0,3	6,28±0,07	6,35±0,05	1,1	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Дезоксихолевая	1,30±0,01	1,34±0,01	3,1	2,54±0,03	2,47±0,03	-2,8	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} < 0,05
Урсодезоксихолевая	0,30±0,01	0,30±0,01	0	0,60±0,02	0,61±0,02	1,7	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Таблица 3

Содержание жёлчных кислот (M±m) в крови здоровых лиц (контроль) и пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (стеатогепатит)

Жёлчные кислоты, мг/мл	Контроль (n=51)		%	Стеатогепатит (n=10)		%	p
	М (n=14)	Ж (n=37)		М (n=4)	Ж (n=6)		
	1	2		3	4		
Холевая	2,86±0,01	2,84±0,01	-0,7	5,23±0,22	5,51±0,11	5,3	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Хенодезоксихолевая	2,80±0,03	2,72±0,06	-2,9	5,10±0,20	5,50±0,10	7,8	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Литохолевая	3,08±0,018	3,09±0,01	0,3	6,40±0,35	6,21±0,03	-3,0	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} > 0,05
Дезоксихолевая	1,30±0,01	1,34±0,01	3,1	2,27±0,12	2,63±0,06	15,9	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} < 0,05
Урсодезоксихолевая	0,30±0,01	0,3±0,006	0	0,85±0,03	0,47±0,05	-44,7	p _{1,4} < 0,001; p _{2,5} < 0,001; p _{4,5} < 0,001

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

Содержание жёлчных кислот (M±m) в крови пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Жёлчные кислоты, мг/мл	Стеатоз (n=64)		%	Стеатогепатит (n=10)		%	p
	М (n=27)	Ж (n=37)		М (n=4)	Ж (n=6)		
	1	2	3	4	5	6	7
Холевая	5,28±0,08	5,36±0,06	1,5	5,23±0,22	5,51±0,11	5,3	P _{1,4} >0,05; P _{2,5} >0,05
Хенодезоксихолевая	5,26±0,08	5,33±0,06	1,3	5,10±0,20	5,50±0,10	7,8	P _{1,4} >0,05; P _{2,5} >0,05
Литохолевая	6,28±0,07	6,35±0,05	1,1	6,40±0,35	6,21±0,03	-3,0	P _{1,4} >0,05; P _{2,5} <0,01
Дезоксихолевая	2,54±0,03	2,47±0,03	-2,8	2,27±0,12	2,63±0,06	15,9	P _{1,4} <0,05; P _{2,5} <0,05

Примечание: М — мужчины; Ж — женщины.

84%, хенодезоксихолевой — на 87%, литохолевой — на 103%, дезоксихолевой — на 95%, урсодезоксихолевой кислоты — на 100%. Эта же тенденция проявляется и у женщин: уровень холевой кислоты превышал норму на 89%, хенодезоксихолевой — на 96%, литохолевой — на 105%, дезоксихолевой — на 84%, урсодезоксихолевой — на 103%.

Нужно отметить, что в контроле не выявлено разницы в содержании ЖК в крови между мужчинами и женщинами, в то время как при стеатозе печени отмечена тенденция к увеличению содержания ЖК у женщин по сравнению с мужчинами. Уровень дезоксихолевой кислоты у женщин был статистически значимо ниже, чем у мужчин.

Как видно из табл. 3, как у мужчин, так и у женщин содержание ЖК в крови при стеатогепатите оказалось статистически значимо выше, чем в контроле. Так, у мужчин концентрация холевой кислоты превышала норму на 83%, хенодезоксихолевой — на 82%, литохолевой — на 108%, дезоксихолевой — на 74%, урсодезоксихолевой — на 183%. У женщин со стеатогепатитом содержание холевой кислоты превышало норму на 94%, хенодезоксихолевой — на 102%, литохолевой — на 101%, дезоксихолевой — на 96%, урсодезоксихолевой — на 57%.

При стеатогепатите по сравнению со стеатозом печени выявлены более значительные колебания содержания ЖК в крови в зависимости от пола и вида ЖК. Так, у женщин уровень холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот оказался выше, чем у мужчин, в то время как литохолевой и урсодезоксихолевой кислот — ниже.

Сравнительный анализ содержания ЖК в крови у больных стеатозом печени и стеатогепатитом представлен в табл. 4.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об изменениях в содержании ЖК в крови при стеатозе печени и стеатогепатите. По литературным источникам, неалкогольный стеатогепатит печени выявляют у 10% с пациентов с НАЖБП [7]. По данным эпидемиологического исследования LIREG_L01903, 2007 (Россия), распространённость НАЖБП в российской популяции составляет 27%, из них неалкогольный стеатоз печени — в 80,3%, а неалкогольный стеатогепатит печени и цирроз — в 16,8 и 2,9% случаев соответственно.

ВЫВОДЫ

1. Содержание жёлчных кислот в крови пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени статистически значимо выше, чем у здоровых людей.

2. При стеатогепатите по сравнению со стеатозом печени имеются более выраженные колебания содержания жёлчных кислот в крови в зависимости от пола и вида кислоты. Так, уровень холевой, хенодезоксихолевой и дезоксихолевой кислот у женщин выше, чем у мужчин, в то время как литохолевой и урсодезоксихолевой кислот — ниже.

3. Статистически значимая разница в содержании жёлчных кислот в крови между пациентами со стеатозом печени и стеатогепатитом существует только в отношении вторичных и третичной жёлчных кислот. Так, при стеатогепатите в сравнении со стеатозом печени уровень литохолевой и урсодезоксихолевой кислот у мужчин выше, а дезоксихолевой — ниже. Напротив, у женщин обнаружен более высокий уровень литохолевой и урсодезоксихолевой кислот и более низкий — дезоксихолевой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, №6. — С. 1–11. [Abdurakhmanov D.T. Alcohol-induced liver disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 17 (6): 1–11. (In Russ.)]
2. Буверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. архив. — 2007. — Т. 79, №8. — С. 88–92. [Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaya M.V. Pathogenetic treatment of non-alcoholic steatohepatitis: arguments, efficacy, safety. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 79 (8): 88–92. (In Russ.)]
3. Корнеева О.Н., Дранкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол (приложение №29). — 2007. — Т. 17, №6, прил. 29. — С. 65. [Korneeva O.N., Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007; 17 (6); suppl. 29: 65. (In Russ.)]
4. Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 30. — P. 1356–1362.
5. Leuschner U. Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH). — Freiburg, 2012. — 44 p.
6. Magnusson M., Fischler B., Svensson J. et al. Bile acids and coagulation factors: paradoxical association in children with chronic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 25, N 2. — P. 152–158.
7. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Conference // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37, N 5. — P. 1202–1209.
8. Parry G.J., Rodrigues C.M., Aranha M.M. et al. Safety, tolerability, and cerebrospinal fluid penetration of ursodeoxycholic acid in patients with amyotrophic lateral sclerosis // *Clin. Neuropharmacol.* — 2010. — Vol. 33, N 1. — P. 17–21.
9. Rainer P.P., Primessnig U., Harenkamp S. et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium — implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation // *Heart*. — 2013. — Vol. 99, N 22. — P. 1685–1692.
10. Taylor D.R., Alaghand-Zadeh J., Cross G.F. et al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and a body mass index below 30 kg/m² // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, N 4. — P. 93 540.
11. Wang F., Zhao C., Tian Y., Yin Y. Effect of high blood levels of bile acid on respiratory functions of New Zealand rabbits // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2013 — Vol. 33, N 8. — P. 1181–1184.

УДК 612.396.21: 617.735-007.23-007.281: 617.747

ОЦЕНКА УРОВНЯ ГЛИКОПРОТЕИНОВ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕТЧАТКИ

Урал Рифович Алтынбаев*

Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск, Россия

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-358

Цель. Сравнительное изучение содержания фибронектина и ламинина в стекловидном теле у больных с идиопатическим макулярным разрывом, эпимакулярным фиброзом и возрастной макулярной дегенерацией.

Методы. Оценивали содержание гликопротеинов в стекловидном теле у 63 пациентов в возрасте от 56 до 81 года (65±2,8). В первую группу вошли 24 пациента с идиопатическим макулярным разрывом, во вторую — 14 пациентов с эпимакулярным фиброзом, в третью — 15 больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. В контрольную группу были включены 10 больных с контузионным вывихом хрусталика в стекловидное тело без признаков патологии сетчатки.

Результаты. У пациентов контрольной группы содержание ламинина в стекловидном теле составило 0,71±0,03 мкг/мл, фибронектина — 34,0±5,5 мкг/мл, при этом не было выявлено корреляционной зависимости данных показателей от возраста и пола больных. Показатели ламинина и фибронектина в стекловидном теле у пациентов с идиопатическим макулярным разрывом (первая группа) составили соответственно 0,8±0,23 и 32,8±2,1 мкг/мл, у пациентов с эпимакулярным фиброзом (вторая группа) — 0,8±0,23 и 32,0±0,53 мкг/мл, у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (третья группа) — 0,9±0,25 и 33,0±1,65 мкг/мл. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнем ламинина в стекловидном теле и толщиной сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве и эпимакулярном фиброзе.

Вывод. Зависимость показателей толщины сетчатки и ламинина указывает на вовлечение последнего в патологический процесс на уровне витреоретинального интерфейса, а также внутренних слоёв сетчатки.

Ключевые слова: ламинин, фибронектин, идиопатический макулярный разрыв, эпимакулярный фиброз, возрастная макулярная дегенерация, стекловидное тело.

EVALUATION OF THE LEVEL OF GLYCOPROTEINS IN THE VITREOUS BODY IN DEGENERATIVE DISEASES OF THE RETINA

U.R. Altyntbaev

Medical and sanitary unit of JSC «Tatneft» and the city of Almet'yevsk, Almet'yevsk, Russia

Aim. A comparative assessment of fibronectin and laminin levels in the vitreous body in patients with idiopathic macular hole, epimacular fibrosis and age-related macular degeneration.

Methods. Glycoprotein levels were measured in the vitreous body of 63 patients aged 56 to 81 years (65±2.8 years). The first group included 24 patients with idiopathic macular hole, second group — 14 patients with epimacular fibrosis,