

РОЛЬ ХОЛЕСТАЗА В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА МЕДИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

А. В. Соболева, А. В. Петраков, Ж. В. Борунова, К. К. Носкова, Дроздов В. Н.

ЦНИИГ, ДЗ г. Москвы

Дроздов Владимир Николаевич

111123 г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, ЦНИИГ

E-mail: vndrozдов@jandex.ru

РЕЗЮМЕ

В статье у 162 больных с хроническими заболеваниями печени проанализирована взаимосвязь между нарушениями в обмене меди и выраженностью холестаза. Отмечена высокая корреляционная взаимосвязь между уровнем ЩФ и содержанием меди в крови. Также показано, что у больных с холестазом достоверно чаще отмечается гиперкупруемия.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, холестаз, медь

SUMMARY

In this article was evaluated correlation between violations of copper exchange and the severity cholestasis at 162 of the patients with chronic liver diseases. There was high correlation between the level of AF and copper content in the blood. Also it was shown that patients with cholestasis significantly more frequently have observed hypercupremia.

Keywords: chronic liver disease, cholestasis, copper

Медь является одним из основных микроэлементов участвующих в гомеостазе. Она принимает участие в азотном обмене, входя в состав нитратредуктазного комплекса, участвует в процессах, которые обеспечивают ткани кислородом: образование гемоглобина и формирование эритроцитов (1). Медь стимулирует созревание ретикулоцитов до эритроцитов, поэтому при недостатке меди в организме эритропоэз доходит лишь до стадии ретикулоцитов (2). Помимо этого, медь стимулирует усвоение белков и углеводов, повышает активность инсулина; она способствует более успешному сопротивлению организма инфекциям, усиливает противомикробное действие ряда лекарств, улучшает функцию щитовидной железы (3).

Одновалентная медь инициирует перекисное окисление липидов, что приводит к свободнорадикальному повреждению ДНК и РНК, запускаются процессы патологического апоптоза, прогрессируют нейродегенеративных процессов (1).

Печень является ключевым органом в метаболизме меди, в гепатоците синтезируются медь-содержащие и медь-транспортные белки. Накопление меди в ткани печени выявляется при хронических заболеваниях печени, сопровождающимся холес-

тазом: первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите (ПСХ) (4). По мнению Kesäniemi Y. A. et al., 1981 изменение обмена меди при холестазе может служить одной из причин нарушения соотношения холевой и деоксихолевой кислотой и служить фактором риска желчекаменной болезни у больных с холестазом (5).

Поэтому целью данного исследования было изучить взаимосвязь нарушений обмена меди с холестатическим синдромом у больных с хр. заболеваниями печени

В исследование было включены больные с хроническими заболеваниями печени находившихся на лечении в 1 и 2 гепатологических отделениях ЦНИИГастроэнтерологии в период с 2006 по 2008 гг. Всего исследование содержание меди в крови и моче было проведено у 162 больных

Из 162 больных включенных в исследование у 67 (42%) больных причиной хронического заболевания печени было злоупотребление алкоголем. 42% из них развился хронический алкогольный гепатит (АГ), у 58% алкогольный цирроз печени (АЦП).

У 54 (33%) больных хроническое заболевание печени развилось в результате вирусной инфекции (вирус гепатит С и/или вирус гепатита В). У 61%



из них был диагностирован хронический вирусный гепатит (ХВГ) и у 39% цирроз печени вирусной этиологии (ЦПВ). У 21 (12%) больных на основании данных клинического, лабораторного и инструментального обследования был установлен первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) и у 21 (13%) больных болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дистрофия) БК.

Клиническая и гендерная характеристика обследованной группы больных представлена в *таблице 1*.

Средний возраст обследованных больных составил 46,5 лет, в обследованных подгруппах средний возраст больных колебался от 39,3 лет в группе больных с БВ до 57 лет в группе больных с ПБЦ, эта группа была достоверно старше ($p < 0,05$), чем больные с алкогольным гепатитом и болезнью Вильсона-Коновалова. Между другими подгруппами достоверной разницы в возрасте не было.

Среди обследованных больных женщин и мужчин было примерно в равном соотношении 47% и 53% соответственно. Достоверно чаще встречались женщины в подгруппе больных с ПБЦ ($p < 0,001$), а в подгруппе больных с хр. вирусным гепатитом чаще встречались мужчины ($p = 0,004$). В остальных подгруппах больных достоверной разницы в соотношении мужчин и женщин не отмечалось.

Осложнения основного заболевания: варикозно расширенные вены пищевода (ВРВП), асцит, печеночная недостаточность (ПН), печеночная энцефалопатия (ПЭ) в основном отмечались у больных с циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии, у больных с ПБЦ и ВК они встречались реже, а среди больных с вирусным и алкогольным

гепатитом таких осложнений не отмечалось. ВРВП достоверно чаще встречались среди больных с АЦП и ЦПВ, чем среди больных с ПБЦ и БВ ($p < 0,05$). Асцит встречался у больных с АЦП чаще, чем среди больных с ЦПВ и ПБЦ, но достоверной разницы не было. Также больные с АЦП чаще, но не достоверно имели более тяжелую степень цирроза по Чайлд-Пью, чем больные ЦПВ ($p = 0,066$). У больных с БВ и ПБЦ достоверно реже встречался цирроз печени по Чайлд-Пью класса В ($p < 0,05$).

Печеночная энцефалопатия была диагностирована у 5% обследованных больных. Чаще всего она встречалась среди больных с АЦП, но достоверной разницы с больными других подгрупп не было.

В план обследования включены оценка жалоб, анализ данных анамнеза, объективного статуса, лабораторные и инструментальные методы исследований. Приверженность к употреблению алкогольных напитков исследовалась с помощью вопросника CAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации.

Всем больным проводились следующие общеклинические и лабораторные исследования. Для верификации диагноза больным проводился опрос, осмотр с целью выявления больших и малых печеночных признаков (тремор, телеангиэктазии, гепато- и спленомегалия, расширение подкожных вен живота, асцит, периферические отеки и др.). Проводили исследование клинического анализа крови (исследование уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов и др.). Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансфеп-

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ГЕНДЕРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ							
Показатели	Всего	АГ	АЦП	ХВГ	ЦПВ	ПБЦ	БВ
Количество	162	28	39	33	21	20	21
Средний возраст	46,5 $\pm$ 1,2	40 $\pm$ 2,7	47,1 $\pm$ 2,4	46 $\pm$ 3,5	50,5 $\pm$ 2,3	57,0 $\pm$ 2,5	39,3 $\pm$ 3,1
Пол:							
Мужчины	84 (53 $\pm$ 3,9%)	18 (64,3 $\pm$ 9,1%)	22 (56 $\pm$ 7,9)	23 (69,7 $\pm$ 8%)	10 (47,6 $\pm$ 10,%)	2 (10 $\pm$ 6,7%)	9 (43 $\pm$ 10,8%)
Женщины	78 (47 $\pm$ 3,9%)	10 (35,7 $\pm$ 9,1%)	17 (44 $\pm$ 7,9)	10 (30,3 $\pm$ 8%)	11 (52,4 $\pm$ 10,%)	18 (90 $\pm$ 6,7%)	12 (57 $\pm$ 10,8%)
Осложнения заболевания:							
ВРВП	49 (30 $\pm$ 3,6)	—	24 (61,5 $\pm$ 7,8%)	—	16 (76 $\pm$ 9,3%)	8 (40 $\pm$ 11%)	1 (5 $\pm$ 4,8%)
Асцит	25 (15 $\pm$ 2,8)	—	15 (38 $\pm$ 7,8%)	—	6 (29 $\pm$ 9,9%)	4 (20 $\pm$ 8,9%)	—
Цирроз печени по Чайлд-Пью класс А	36 (22 $\pm$ 3,3)	—	15 (38,5 $\pm$ 7,8%)	—	14 (67 $\pm$ 10,3%)	5 (25 $\pm$ 9,7%)	7 (33 $\pm$ 10,3%)
Цирроз печени по Чайлд-Пью класс В	35 (22 $\pm$ 3,3)	—	24 (61,5 $\pm$ 7,8%)	—	7 (33 $\pm$ 10,3%)	2 (10 $\pm$ 6,7%)	4 (19 $\pm$ 8,6%)
Печеночная энцефалопатия	8 (5 $\pm$ 1,7)	—	5 (13 $\pm$ 5,4%)	—	2 (9,5 $\pm$ 6,4%)	—	1 (5 $\pm$ 4,8%)

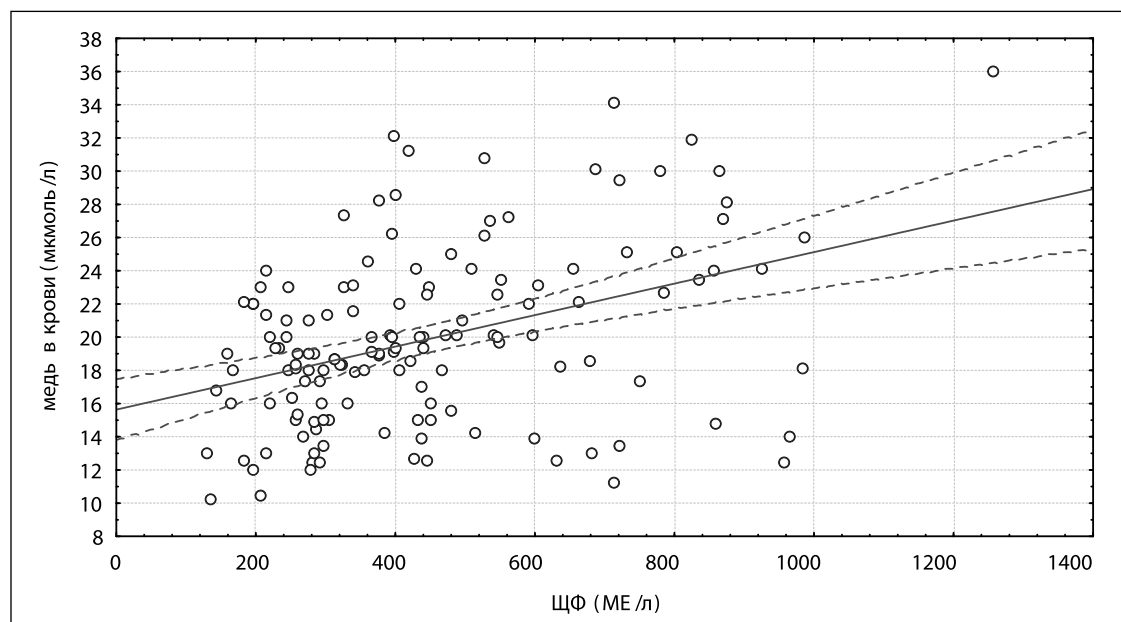


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем меди в крови и активностью ЩФ у больных с алкогольным, вирусным поражением печени и ПБЦ.

тидазы (ГГТП), амилазы, содержанию билирубина, холестерина, глюкозы, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, протромбина сывороточного железа с помощью автоматического биохимического анализатора Olympus и реактивов фирмы Olympus.

В сыворотке крови у всех обследованных определялись маркеры гепатитов — HBsAg, HCVAb IgG, альфа-фетопротеин.

Для верификации ПБЦ все больные были обследованы на наличие антимитохондриальных антител, а при необходимости проводилась биопсия печени. Для подтверждения диагноза болезни Вильсона-Коновалова больные были обследованы у окулиста и невролога.

С целью уточнения степени поражения печени и выраженности портальной гипертензии проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, доплерографическое исследование сосудов брюшной полости с помощью аппарата «Sony RTX 200», эзофагогастродуоденоскопия (с помощью аппарата «Fudjinon» с оценкой степени варикозно-расширенных вен пищевода и желудка по классификации Шерцингера). Для оценки состояния обмена меди у больных с хроническими заболеваниями печени проводилось определение меди в крови и суточной моче и уровень церулоплазмينا в крови. Для определения концентрации меди в сыворотке крови использовали коммерческие наборы реактивов фирмы «Santinel», исследование проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «Olimpus».

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи прикладных статистических программ «Statistika 6,0» и «Биостат». Уровень значимости ошибки (вероятность ошиб-

ки I рода) считали достоверным при $\alpha \leq 0,05$, при чувствительности (вероятности ошибки II рода) $\beta = 0,8$. Для анализа разницы полученных результатов использовали для количественных параметров критерий t, при множественных сравнениях критерий t модификации Ньюмена-Кейлса, достоверность разницы качественных показателей оценивалась по χ^2 или критерию Фишера. Для выявления взаимосвязей проводили регрессионный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону.

Средний уровень меди в крови составлял $18,1 \pm 0,52$ мкмоль/л. Среднее значение составляло $0,41 \pm 0,01$ мкмоль/сутки, медиана и значение содержания меди в моче на 16 и 84 процентилях составили 0,38 (0,29–0,47) мкмоль/сутки. Среднее содержание церулоплазмينا в крови у обследованной группы составляло $47,3 \pm 1,44$ мг/дЛ, медиана и значения церулоплазмينا на 16 и 84 процентилях составили 48,2 (25–65) мг/дЛ.

Содержание меди в крови и моче, церулоплазмينا в крови у мужчин и женщин достоверно не отличались. Так же не отмечалось достоверной корреляции этих показателей с возрастом больных. При проведении корреляционного анализа между уровнем меди в крови и показателями холестаза: активностью ЩФ и уровнем билирубина отмечалась достоверная корреляционная зависимость во всех группах больных. Коэффициент корреляции между уровнем ЩФ и содержанием меди в крови для больных с алкогольным поражением печени составил $r=0,66$; $p=0,006$, для больных с вирусной этиологией заболевания он равнялся $r=0,54$; $p=0,004$, у больных ПБЦ $r=0,47$; $p=0,036$, у больных с БК — $r=0,5$; $p=0,03$. Полученные нами результаты позволяют достоверно утверждать о наличии тесной взаимосвязи синдро-

ма холестаза и уровня меди в крови. Это подтверждается наличием взаимосвязи между уровнем ЩФ и содержанием меди в крови (рисунок 1).

Эта тенденция отмечалась во всех группах больных. У больных с алкогольным поражением печени отмечалась достоверная корреляция между уровнем меди и такими показателями холестаза как ЩФ, ГГТП, билирубин. Данная тенденция подтверждалась и разницей абсолютных значений содержания меди в крови у больных с алкогольным циррозом печени. Полученные результаты показали, что критический уровень ЩФ при котором происходит повышение уровня меди в крови составляет около 400 МЕ. У больных с активностью ЩФ выше 400 МЕ/Л (средняя активность ЩФ в подгруппе составила $583 \pm 30,2$ МЕ/Л) достоверно был выше уровень меди в крови $23,6$ мкмоль/Л ($p < 0,001$) и достоверно был выше уровень церулоплазмينا $53,9$ мг/дЛ ($p = 0,001$), чем у больных с активностью ЩФ 400 МЕ/Л и ниже (меди в крови — $18,7 \pm 0,7$ мкмоль/л, церулоплазмин крови — $44,2 \pm 1,8$ мг/дЛ). Уровень меди в суточной моче в этих подгруппах достоверно не отличался.

Такая же тенденция отмечалась и у больных вирусным поражением печени. У больных с активностью ЩФ выше 400 МЕ/Л (средняя активность ЩФ в подгруппе составила $583 \pm 30,2$ МЕ/Л) достоверно был выше уровень меди в крови $23,6 \pm 0,6$ мкмоль/Л ($p < 0,001$) и достоверно был выше уровень церулоплазмينا $53,9 \pm 1,4$ мг/дЛ ($p = 0,001$), чем при активности ЩФ ниже 400 МЕ/Л (меди в крови — $18,7 \pm 0,7$ мкмоль/л, церулоплазмин крови $44,2 \pm 1,8$ мг/дЛ). Уровень меди в суточной моче достоверно не отличался.

Установленные взаимоотношения между холестазом и медью были отмечались и у больных ПБЦ, в том числе с уровнем билирубина более 100 мкмоль/л. В данной группе больных отмечалось более высокое содержание меди в крови $20,8 \pm 2,8$ мкмоль/л, против $15,6 \pm 0,7$ мкмоль/л среди больных со значениями билирубина менее 100 мкмоль/л ($p = 0,045$). Такая же тенденция отмечалась и по уровню церулоплазмينا $77 \pm 4,6$ мг/дЛ против $61 \pm 4,5$ мг/дЛ, соответственно при $p = 0,028$. При этом достоверной разницы в активности ЩФ в этих двух подгруппах не было 773 ± 93 МЕ/Л и 669 ± 62 МЕ/Л соответственно. Суточная экскреция меди у больных с билирубином выше 100 мкмоль/л была

выше. Что по мнению *Pares et al., 1981* у больных ПБЦ приводит к отложению меди в дистальных мочевых канальцах и развитию нередко сопровождающего ПБЦ почечного канальцевого ацидоза (6). С выраженностью холестаза коррелирует не только повышение меди в крови, но и по данным *Kowdley KV., 1994* содержание меди в сухом остатке печени (4). Коэффициент корреляции по его данным со стадией заболевания составил — $r = 0,61$, общим билирубином сыворотки крови ($r = 0,6$), щелочной фосфатазой ($r = 0,5$). Полученные нами данные и данные других исследователей свидетельствует, что накапливаясь в паренхиме при холестатических и генетических заболеваниях печени, медь проявляет токсический эффект, может вызывать некроз гепатоцитов.

У обследованной нами группы больных в качестве сопутствующих заболеваний встречалась желчекаменная болезнь (ЖКБ) всего из 162 обследованных больных у 34 (21%) отмечалось наличие камней в желчном пузыре. Встречаемость ЖКБ колебалась от 14% у больных с болезнью Вильсона-Коновалова до 55% у больных с ПБЦ и 67% у больных с циррозом печени вирусной этиологии. Среди больных с ЖКБ уровень меди в крови был не достоверно, но выше и составил $19,9 \pm 1,3$ мкмоль/л, у больных без ЖКБ среднее содержание меди в крови составляло $17,7 \pm 0,6$. У 5 больных с ЖКБ отмечалось повышение уровня меди выше нормы, а среди больных без камней в желчном пузыре медь выше нормальных значений отмечалась у 14 больных, разница значений по $\chi^2 = 0,094$ была не достоверна, $p = 0,759$. Таким образом нарушение оттока желчи, связанное с желчекаменной болезнью не влияли на нарушение обмена меди, и развивающаяся гиперкупруемия является следствием внутривнутрипеченочного холестаза.

Полученные в данном исследовании результаты позволяют сделать следующие выводы:

- Повышение уровня меди в крови находится в тесной взаимосвязи с состоянием желчевыводящей системы печени.
- Развитие холестаза в независимости от этиологии заболевания приводит к повышению уровня меди в крови.
- Гиперкупруемия развивающаяся у больных с хроническими заболеваниями печени является следствием внутривнутрипеченочного холестаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ноздрюхина Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека/Л. Р. Ноздрюхина. — М.: «Наука». 1987. — 184 с.
2. Бала, Ю. М. Микроэлементы в гематологии и кардиологии/Ю. М. Бала, В. М. Лифшиц — М.: Медицина, 1975. — 861 с.
3. Коломийцева, М. Г. Микроэлементы в медицине М. Г. Коломийцева, Р. Д. Габович. — М.: Медицина, 1981. — 1632 с.
4. Kowdley KV., Knox TA, Kaplan MM. Hepatic copper content is normal in early primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci. 1994 Nov; 39 (11): 2416–20.
5. Kesäniemi Y. A., Miettinen T. A., Salaspuro M. P. Biliary lipids, fecal steroids, and liver function in patients with chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis: significance of hepatic orcein-stained complexes. Gut 1981 Jul; 22 (7): 579–84.
6. Pares A., Rimola A, Bruguera M, Mas E, Rodes J. Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 1981 Apr; 80 (4): 681–6.