

Салихова С. Б.,
Каримов М.М.,
Собирова Г.Н.,
Холтурев А. Т.

ПАРАМЕТРЫ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ОАО «Республиканский специализированный научно- практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации» Ташкент, Узбекистан

Каримов М.М.нинг «Жигар ноалкогол ёг хасалигида суякларнинг минерал зичлиги параметрлари» мақоласига
Резюме

Калитли сўзлар: жигар ноалкогол ёг хасалиги, остеопороз, остеопения, суякларнинг минерал зичлиги

Мақолада бОта жигар ноалкогол ёг хасалигили беморларнинг текшириши натижалари келтирилган. Кўрсатилишича, беморларда бирламчи ва иккиламчи остеопороз ва остеопенияларнинг кўринишлари кузатилади ва уларнинг кўриниши даражалари хасаликнинг прогрессивлашиши, жигардаги цитолитик ва холестатик жараёнларнинг фаоллиги, анамнезнинг давомийлиги ваемириши фаолланишига боғлиқ.

Resume

of the article Karimov M.M. et al. Options bone mineral density with nonalcoholic fatty liver disease» Key words: bone mineral density, non-alcoholic fatty liver disease, osteoporosis, osteopenia

The results of investigation of 60 patients with nonalcoholic fatty liver disease were presented in the article. It is shown that in patients with manifestations of secondary osteopenia and osteoporosis, the severity of which is associated with the progression of the disease, cytolytic activity and cholestatic process in the liver, anamnesis and obesity.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, это заболевание может сопровождаться развитием воспалительных изменений печени с исходом в цирроз и печеночную недостаточность[^]. Однако до сих пор в медицине не разработано критериев неинвазивной диагностики стеатогепатита, не установлены маркеры прогрессирования НАЖБП с формированием фиброза и переходом процесса в цирротическую стадии [6].

В основе развития НАЖБП лежит патологическое внутри- и/или внеклеточное отложение капель жира с содержанием триглицеридов (ТГ) более 10% от сухой массы печени. Патогенез жирового гепатоза изучен недостаточно. Принято считать, что собственно накопление липидов может быть как следствием увеличения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, так и снижением скорости бета-окисления СЖК и повышенного синтеза жирных кислот в митохондриях печени. Наряду с этим затрудняется удаление жира из печени вследствие снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), в результате чего уменьшается количество удаляемых триглицеридов, входящих в

их состав [4]. У части пациентов с НАЖБП, независимо от этиологии стеатоза, возможно развитие стеатогепатита, в основе которого лежат универсальные механизмы воспаления. СЖК являются высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ), в процессе которого продукты ПОЛ повреждают мембраны печеночных клеток и митохондрий, активируют звездчатые клетки печени (основные продуценты коллагена), а также вызывают перекрестное связывание коллагена цитокератинов с формированием телец Маллори и стимулируют хемотаксис нейтрофилов [7]. Между тем, у большого числа пациентов жировой гепатоз никогда не прогрессирует до стадии стеатогепатита, поэтому высказано предположение, что развитие стеатоза можно рассматривать в качестве первичного повреждения («первого толчка»). Для развития стеатогепатита требуется наличие еще каких-то других дополнительных факторов («второго толчка») [1]. В последние годы особое внимание обращено на метаболические факторы [3]. В частности, считается доказанной роль ожирения, сахарного диабета (СД) 2 типа, гиперлипидемии как факторов, запускающих воспалительный процесс [5].

Кроме того, НАЖБП стали считать одним из ранних маркеров атеросклероза

и сахарного диабета, поскольку это заболевание, как было показано в ряде исследований, не столько отражает нарушение обмена веществ при ожирении, сколько является независимым маркером инсулинорезистентности (ИР) [9].

Однако на сегодняшний день остается относительно малоизученным вопрос о значении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в патогенезе развития остеопороза. Данная проблема приобретает особую актуальность, поскольку распространенность и медикосоциальное значение НАЖБП в последние десятилетия имеет четкую тенденцию к прогрессированию наряду с проблемой остеопороза [8].

Цель работы: Изучить состояние минеральной плотности костной ткани при неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

Обследовано 60 больных в возрасте от 18 до 45 лет с подтвержденным диагнозом НАЖБП, из них - 25 со НАСГ и у 35 - СГ. В исследование не были включены женщины старше 45 лет и лица с патологией щитовидной железы для исключения наличия первичного остеопороза. Всем больным проведена ультразвуковая денситометрия. Биохимические исследо-

вания включали определение щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубина, а также определение в сыворотке крови активности маркеров остеопении: остеокальцина, P - Th, b-crosslaps методом иммунохемилюминесцентного анализа «ELESIS - 2010», «ROCHE». Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики по Фишеру-Стьюденту с определением среднего квадратического отклонения и средней арифметиче-

ской ошибки (Mt), критерия достоверности различий (t), и степени достоверности (P). Корреляционный анализ проводили методом Пирсона с определением корреляционного коэффициента (r). Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с использованием программ Stadia, Statgrafics и Excel - 2000.

Результаты и обсуждение

Исследования биохимических параметров сыворотки крови характеризующих состоя

ние цитолитических и холестатических показателей гепатоцитов мы проводили отдельно у больных с СГ и НАСГ. Это было продиктовано как для дифференциальной диагностики стеатоза и стеатогепатита, так и для прослеживания динамики изучаемых параметров в дальнейшем, с целью оценки эффективности проводимых схем лечения больных.

Таблица 1

Показатели биохимических показателей сыворотки крови больных НАЖБП

Показатели	АлАТ (Ед/л)	АсАТ (Ед/л)	Билирубин (мкмоль/л)	ЩФ (Ед/л)	ГГТП (Ед/л)	Тимоловая проба (Ед)
СГ	36, 5±2,8	17, 7±1,9	16,0± 1,9	105,0± 5,6	48,5± 4,6	4,5+ 0,3
НАСГ	77,6± 5,0*	31,6±3,7*	26, 8± 3,0*	340,0± 29, 0*	120,0+ 9,0*	6, 5± 0, 5*

Примечание (здесь и далее):

Как было видно из полученных результатов обследования (Табл. 1), характерной особенностью биохимических показателей сыворотки крови больных СГ было, то, что как цитолитические и холестатические показатели, так и белковоосадочная проба находились в пределах нормальных значений. В то же время, у больных с НАСГ были отмечены достоверные сдвиги практически во всех

*- разница достоверна ($p < 0, 05$) за являются основным дифференциальным-диагностическим критерием между СГ и НАСГ.

исследуемых параметрах сыворотки крови. Так, было отмечено увеличение показателя АлАТ почти до 2N. Величина общего билирубина было увеличено на 30%, ЩФ на 11, 1% и ГГТП более чем в два раза. Также было отмечено увеличение показателя тимоловой пробы. Интерпретируя эти данные мы можем исходить и из обратного. Ведь именно увеличение биохимических показателей цитолиза и холеста

Помимо биохимических маркеров цитолитических и холестатических процессов в печени, другим, не менее важным модифицируемым показателем как для верификации диагноза НАЖБП, так и для оценки течения заболевания является определение липидного спектра сыворотки крови.

Как было видно из полученных казателями больных СГ, содержание в стически достоверных изменений в

Таблица 2

Липидный спектр сыворотки крови больных НАЖБП

Параметры	Холестерин мМоль/л	ЛПНП	ЛПВП	ТГ
СГ	6, 7+ 0,7	4, 6+ 0,3	1,6+ 0,2	1,9+ 0,2
НАСГ	7, 5+ 0, 9	5, 7+ 0, 4*	1,3+0, 1*	2, 8+ 0, 3*

результатов (Табл. 2), характерной особенностью течения НАЖБП было увеличение содержания общего холестерина в сыворотке крови. При этом изменения липидного спектра характеризовались увеличением содержания ЛПНП, при снижении доли ЛПВП. Это наблюдалось на фоне увеличения в сыворотке крови содержания ТГ. У больных НАСГ вышеуказанные сдвиги в липидном спектре были представлены в более выраженной степени. Например, у них по сравнению с аналогичными по

сыворотке крови ЛПНП было достоверно выше на 23, 9%, ЛПВП было ниже достоверно на 18, 7%. Содержание ТГ у них также было достоверно выше на 47,4%.

Полученные результаты исследования показали, что у 35 пациента со СГ и у 25 больных с НАСГ процессы нарушений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) были выражены в различной степени.

Исследование маркеров остеопении (Табл. 1) выявило, что при СГ не отмечается стати- 183

показателе остеокальцина по сравнению с аналогичным показателем здоровых лиц. У больных НАСГ маркер костеобразования имел тенденцию к снижению ($p > 0,01$). Показатель b-cross у больных со СГ также статистически достоверно изменен не был. У больных с НАСГ маркер костной резорбции был увеличен на 91,4% ($p < 0,01$) по сравнению с аналогичным показателем здоровых лиц. В других показателях МПКТ, включая TR1NP, содержания кальция и фосфора в исследуемых группах

больных достоверных изменений не выявлено. Величина активности фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) у больных с СГ была увеличена на 69,1% ($p < 0,05$) и у больных с НАСГ на 110,6% ($p < 0,01$). Учитывая, что

показатель ЩФ является маркером не только нарушений МПКТ, но внутрипеченочного холестаза, мы не можем однозначно отнести увеличение активности данного фермента к патологическим процессам в

костной ткани. Повышение активности данного фермента может быть отнесено к холестатическому процессу в печени, что наиболее характерно для НАСГ.

Таблица 1

Биохимические показатели МПКТ у больных НАЖБП

Параметры	Здоровые	СГ	НАСГ
Остеокальцин, нг/мл	17, 5+3,8	16,5± 0,4	14, 6+ 1,8
b- cross, нг/мл	0, 35± 0, 05	0, 45+ 0, 08	0, 67+ 0, 07*
TR1NP, нг/мл	35,5+4,3	34,4+3,7	31,8+3,8
Кальций, ммоль/л	2, 12+0,35	2, 00+ 0, 50	1,90±0, 70
Фосфор, ммоль/л	1,43±0, 40	1,25+0,35	1, 15+0, 40
ЩФ, ед/л	170, 5+ 14,0	287, 5+ 14, 5*	358, 0+ 12, 5*

Таким образом, проведенные исследования показали, что при НАЖБП у определенной части больных отмечаются явления остеопороза. Факторами риска развития нарушений МПКТ при этом являются наличие НАСГ, по мере увеличения длительности которого, и присутствия ожирения снижение плотности костной ткани также прогрессирует. Это проявляется усилением процессов резорбции костной ткани.

Одним из показателей, характеризующим степень резорбции (разрушения) костной ткани является В-CrossLaps, который образуется в результате расщепления коллагена I-го типа (соединительнотканых волокон), составляющего более 90% органического матрикса кости. Измерение В-CrossLaps позволяет оценить темпы деградации костной ткани. В норме малые фраг-

менты коллагена, образующиеся при его деградации, поступают в кровь и выводятся почками с мочой. При физиологическом или патологическом увеличении резорбции костной ткани (например, при остеопорозе) коллаген I типа деградирует в большем объеме, что приводит к увеличению уровня фрагментов коллагена в крови [8]. При этом мы не отмечали усиления или снижения активности процессов костеобразования, одним из маркеров образования которого является показатель TR1NP. На фоне усиления костной резорбции у больных НАСГ уровень TR1NP не имел достоверных различий с содержанием этого маркера у здоровых людей, что свидетельствует о неадекватном процессе резорбции синтезе коллагена I типа [9]. Это подтверждается и отсутствием достоверных различий концентра-

ций маркера костного обмена остеокальцина практически у всех больных НАЖБП и здоровых людей.

ВЫВОДЫ

1. При НАЖБП у больных можно наблюдать проявления вторичной остеопении и остеопороза, выраженность которых связана с прогрессированием заболевания до НАСГ, активностью цитолитического и холестатического процесса в печени, длительностью анамнеза, ожирением и активацией провоспалительных цитокинов.

2. Процессы нарушений МПКТ при НАЖБП преимущественно реализуются активацией процессов костной резорбции, при сохраненной активности процессов костеобразования.

Литература:

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит. Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2004. - № 3. - С. 20-26.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит/Подред. В.Т. Ивашкина. -М., 2005.-С. 16.
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус.мед. журн. - 2001. - № 9. - С. 6-60.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении // Рос.журн. растром перол. гепатол. колопроктол. - 2010. - Т. 20, № 1. - С. 4-13.
5. Корнеева О.Н., Дранкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2005. - № 4. - С. 24—27.
6. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания //Рос.мед. вестн.-2010.-Т. 4, № 1.-С. 41-46.
7. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. Gastroenterology. 2005; 129:113-21.
8. DeAlwis NM, Day CP. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol. 2008; 48 (suppl. 1): 104-12.
9. Dixon JB. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. Gastroenterology. 2001:91-100