

УРОВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ*

Земляницына О. В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков
zemolga@inbox.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
СД — сахарный диабет
АИТ — аутоиммунный тиреоидит
ПОЛ — перекисное окисление липидов
ИМТ — индекс массы тела
HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин
ОХС — общий холестерин

ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
КА — коэффициент атерогенности
ТГ — триглицериды
 β -ЛП — β -липопротеины
ИЛ-1- β — интерлейкин-1- β
ИЛ-6 — интерлейкин-6

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — сложный синдромокомплекс, который включает в себя жировую дистрофию печени, стеатогепатит, фиброз, нередко приводящий к циррозу. Распространенность НАЖБП в общей популяции, по данным разных исследователей составляет от 15 до 30 % [1–3]. Повышенный риск развития НАЖБП характерен для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, у которых данное состояние развивается в 70–75 % случаев [4–7]. У 20 % пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит, который в половине

случаев приводит к формированию цирроза печени.

Кроме того, в настоящее время появились доказательства роли НАЖБП при СД 2 типа в повышении риска развития сердечно-сосудистых осложнений, независимо от других факторов риска [8–10].

В этой связи представляет интерес изучение церулоплазмينا и его роли в развитии НАЖБП у пациентов с СД 2 типа и возможных сосудистых осложнений.

Нередко СД 2 типа с НАЖБП коморбиден с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ),

*Работа выполнена в соответствии с плановой НИР отделения фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины» «Визначити особливості гормонально-метаболических та імунологічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу та ожиріння з неалкогольною жировою хворобою печінки» (№ госрегистрации 0114U001205).

Учреждением, финансирующим исследование, является НАМН Украины.

Автор гарантирует ответственность за объективность представленной информации.

Автор гарантирует отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности.

Рукопись поступила в редакцию 25.11.2015.

что необходимо учитывать при обследовании и лечении пациентов данной группы.

Церулоплазмин представляет собой белок фракции альфа-2-глобулинов плазмы, в котором содержится около 95 % общего количества меди сыворотки крови. Синтез церулоплазмينا осуществляется преимущественно паренхиматозными клетками печени, и в меньшей степени макрофагами и лимфоцитами.

Основная физиологическая роль церулоплазмينا определяется его участием в окислительно-восстановительных реакциях, он выполняет роль ферроксидазы в регуляции ионного состояния железа, в результате чего оно включается в трансферрин без образования токсических продуктов. В различных ситуациях церулоплазмин может действовать как прооксидант или как антиоксидант. В присутствии супероксида, например в воспаленном сосудистом эндотелии, он выступает катализатором окисления липопротеинов низкой плотности. На основании результатов эпидемиологических исследований, церулоплазмин рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) протекают в организме постоянно.

Основным субстратом ПОЛ являются ненасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов и эфиров холестерина. Процесс окисления носит каскадный характер. Обрыв цепных реакций ПОЛ возможен при взаимодействии радикалов с антиоксидантами, среди которых, особое место занимают ферментативные антиоксиданты: супероксиддисмутаза внутри клеток и церулоплазмин в плазме. Антиоксидантные свойства церулоплазмينا обусловлены его электроноакцепторными свойствами, благодаря высокой ферроксидазной активности церулоплазмин предотвращает неферментативные реакции, дающие начало свободным радикалам и дальнейшему развитию ПОЛ. Церулоплазмин участвует в воспалительных реакциях как интерлейкин-6 (ИЛ-6) -зависимый реактант острофазной реакции крови, что дает основания говорить о роли церулоплазмينا в формировании гуморального иммунного ответа на реакции воспаления в тканях [11]. Целью работы стало определение уровня сывороточного церулоплазмينا и его взаимосвязи с метаболическими показателями у пациентов с СД 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным АИТ и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 71 пациента с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП. Все больные были разделены на 2 группы. В 1 группу были включены 53 пациента с СД 2 типа в сочетании с НАЖБП, во 2 группу включены 18 больных с СД 2 типа с НАЖБП и сопутствующим АИТ, группу сравнения составили 9 здоровых добровольцев.

Все пациенты обследованы клиническим методом, проведено измерение массы тела и роста. Расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост, м}^2}.$$

Нормальное значение ИМТ составляет 18,5–24,9 кг/м², избыточная масса тела соответствует значению ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², а ожирение — более 29,9 кг/м²,

причем при 1 степени ожирения ИМТ составляет 30–34,9 кг/м², 2 степени — выше 35 кг/м², 3 степени — более 40 кг/м².

Анализ клинико-биохимических показателей включал определение показателей гликемии в течение суток, в том числе гликемии натощак, постпрандиальной гликемии глюкозооксидазным методом с помощью экспресс-анализатора «Biosen C line» и анализатора глюкозы «Эксан-Г», проводился расчет показателя среднесуточной гликемии, амплитуды гликемии, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) колориметрическим методом. Все пациенты находились в состоянии субкомпенсации углеводного обмена. Определение липидного спектра крови включало исследование уровня общего холестерина (ОХС) с помощью набора ООО НВП «Филисит-Диагностика» (Украина),

холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) ферментативным методом с помощью набора «ЛВП-холестерин-Ново» (Россия), расчет холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коэффициента атерогенности (КА) проводился по общепринятым формулам. Уровень триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом, β -липопротеинов (β -ЛП) — турбодиметрическим, общего билирубина методом Йендашика, тимоловой пробы методом Мак-Лагана.

Учитывая большое количество инсулинзависимых пациентов в обследуемых группах, проводилось определение уровня С-пептида крови иммуноферментным методом, по которому косвенно оценивалась секреция инсулина и функция резидуальных β -клеток.

Определение уровня резистина в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа, основанного на «сэндвич» принципе для количественного определения человеческого резистина при помощи набора BioVendor (Германия).

Определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови проводилось с помощью набора AssayMax Human Ceruloplasmin

ELISA Kit (ELISA, Webster, Texas, USA) на биохимическом анализаторе Stat Fax 2100.

Количественное определение человеческого ИЛ-6 в сыворотке крови проводилось с помощью набора «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 — ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест» методом иммуноферментного анализа. У практически здоровых людей уровень ИЛ-6 в сыворотке крови находится в диапазоне 0–10 пг/мл, в среднем 2 пг/мл.

Количественное определение человеческого ИЛ-1 β в сыворотке крови проводилось с помощью набора «ИНТЕРЛЕЙКИН-1 бета — ИФА-БЕСТ» ЗАО «Вектор-Бест» методом иммуноферментного анализа. У практически здоровых людей уровень ИЛ-1 β в сыворотке крови не превышает 11 пг/мл.

Все полученные результаты были статистически обработаны с вычислением среднего арифметического, среднего квадратического отклонения. Достоверность различий определялась по *t*-критерию Стьюдента. Оценка взаимосвязей между разными показателями проводилась с использованием корреляционного анализа с критерием Пирсона (r_{xy}). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У многих пациентов с хроническими заболеваниями печени наблюдаются нарушения метаболизма меди. Однако, в отличие от гепатолентикулярной дегенерации, при которой низкий уровень церулоплазмينا обусловлен накоплением меди, у данной категории больных наблюдается повышенное содержание данного микроэлемента в сыворотке крови наряду с повышением уровня сывороточного церулоплазмينا. Нарушение обмена меди при хронических заболеваниях печени (при отсутствии генетически значимого дефекта метаболизма) включается в мультифакторный механизм развития гипоксии гепатоцитов за счет токсического действия самой меди, нарушения адаптационных возможностей антиоксидантной системы, иммунных нарушений. Медь является блокаторм сульфгидрильных групп, способствует дисбалансу антиоксидантной

системы, что ведет к активации ферментов, принимающих участие в обмене ферментов и синтезе коллагена, ускоряя процессы фиброгенеза, а также способствует активации системы мононуклеарных фагоцитов, приводящих к тяжелым иммунным, реологическим нарушениям, способствующим нарушению обменных процессов.

Уровень церулоплазмينا у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП представлен в табл. 1.

Распределение церулоплазмينا по его уровню в плазме крови у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП представлено в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, у 5,7 % пациентов 1 группы и у 5,6 % пациентов 2 группы наблюдается снижение уровня сывороточного церулоплазмينا, что необходимо дифференцировать с наследственными заболеваниями обмена меди (болезнью

Вильсона-Коновалова) и циррозом печени. У 20,8 % пациентов 1 группы и у 27,8 % пациентов 2 группы выявлено повышение уровня церулоплазмينا, что необходимо рассматривать как проявление гипоксии гепатоцитов, нарушение антиоксидантной системы, что требует дальнейшего изучения.

Корреляционные взаимосвязи церулоплазмينا сыворотки крови у больных СД 2 типа с НАЖБП и метаболических показателей представлены в табл. 3.

При оценке корреляционных взаимосвязей между сывороточным церулоплазмином и некоторыми метаболическими показателями обращает на себя внимание различие в корреляционных связях у пациентов 1 и 2 групп. У пациентов 1 группы выявлена прямая слабая корреляционная связь с адипокином резистином, что является показателем участия церулоплазмينا в воспалении жировой ткани и выделением резистина, который по многочисленным данным принимает участие в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов 2 группы выявлены прямые слабые связи с ИМТ, с β -ЛП, показателем тимоловой пробы. Кроме того, у пациентов данной группы определены прямые корреляционные связи средней силы с ТГ

и С-пептидом. Наличие прямых корреляционных связей между уровнем сывороточного церулоплазмينا с показателем ИМТ и фракциями липидов, является косвенным маркером роли церулоплазмينا в патогенезе ожирения, дислипидемии, в частности гипертриглицеридемии.

Можно предположить, что у пациентов с сопутствующим АИТ, эффекты церулоплазмينا реализуются через первичное поражение печеночной ткани, что проявляется в прямой взаимосвязи с показателем тимоловой пробы, развитием гипертриглицеридемии и ожирения. Возможно, что данные взаимосвязи обусловлены и сопутствующей аутоиммунной воспалительной реакцией. У пациентов без сопутствующего АИТа церулоплазмин коррелирует с резистином, рассматриваемый как патогенный фактор развития ожирения и инсулинорезистентности, функционирует как сигнал к снижению инсулин-стимулированного захвата глюкозы, а также обладает провоспалительным действием в звездчатых клетках печени. Взаимосвязь церулоплазмينا и резистина требует дальнейшего изучения, представляет интерес оценка роли резистина в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, в том числе коморбидном с АИТ.

Т а б л и ц а 1

Уровень церулоплазмينا у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показатель	Нормативные значения	1 группа	2 группа	Контроль
Церулоплазмин, мг/дл	10,6–18,6	16,54 ± 0,68 n = 53	17,82 ± 1,22 n = 18	15,50 ± 1,10 n = 9

Т а б л и ц а 2

Распределение церулоплазмينا по его уровню в плазме крови у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$

Показатель	Значение	1 группа		2 группа		Контроль	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Церулоплазмин, мг/дл	< 10,6	3	5,7 ± 3,2	1	5,6 ± 5,4	0	
	10,6–18,6	39	73,6 ± 6,1	12	66,6 ± 11,1	9	100
	> 18,6	11	20,8 ± 5,6	5	27,8 ± 10,6	0	

**Корреляционные взаимосвязи церулоплазмينا сыворотки крови
у больных СД 2 типа с НАЖБП и метаболических показателей (r)**

Показатель	1 группа, n = 53	2 группа, n = 18
ИМТ, кг/м ²	0,10	0,35
Гликемия натощак, ммоль/л	-0,04	0,01
Гликемия постпр., ммоль/л	0,00	-0,08
Амплитуда гликемии, ммоль/л	-0,10	0,09
Гликемия ср./сут., ммоль/л	-0,01	-0,16
НbA _{1с} , %	0,07	-0,05
ОХС, ммоль/л	0,11	0,15
ХС ЛПВП, ммоль/л	-0,01	0,03
Коэффициент атерогенности	0,19	0,01
ТГ, ммоль/л	0,10	0,54; p = 0,01
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,05	-0,03
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,06	0,06
ХС, ммоль/л	0,17	0,28
β -ЛП, ед.	0,27	0,37
Билирубин, мкмоль/л	0,02	-0,01
Тимоловая проба, ед. дн.	0,23	0,47; p = 0,04
ТГ, ммоль/л	0,28	0,62; p = 0,004
АсАт, ммоль/л	-0,02	0,12
АлАт, ммоль/л	0,07	0,03
Резистин, нг/мл	0,37; p = 0,002	0,07
ИЛ-1 β , пг/мл	0,15	0,14
ИЛ-6, пг/мл	0,15	0,15
ИРИ, мкЕД/мл	-0,17	-0,27
С-пептид, пг/мл	0,07	0,50; p = 0,03

ВЫВОДЫ

1. Уровень сывороточного церулоплазмينا у пациентов обследуемых групп в среднем не различался и не превышал нормативные значения.
2. У 5,7% пациентов 1 группы и 5,6% пациентов 2 группы отмечались низкие уровни церулоплазмينا, которые необходимо дифференцировать с тяжелыми
3. У 20,8% пациентов 1 группы и 27,8% пациентов 2 группы выявлено повышение уровня сывороточного церулоплазмينا, что следует рассматривать как проявление гипоксии гепатоцитов, снижение реактивности антиоксидант-

ми заболеваниями печени наследственного генеза и циррозом.

ми заболеваниями печени наследственного генеза и циррозом.

ной системы и требует дальнейшего изучения.

4. При исследовании корреляционных взаимосвязей между уровнем сывороточного церулоплазмينا и некоторыми метаболическими показателями, установлены различия между группами: у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП с сопутствующим АИТ прямые корреляционные взаимосвязи

обусловлены развитием воспаления печеночной ткани (прямая корреляционная связь с показателем тимоловой пробы), гипертриглицеридемией и развитием ожирения (прямая связь с ИМТ). У пациентов с СД 2 типа с НАЖБП без АИТ повышение уровня церулоплазмينا связано с повышением адипокина резистина, что требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. *Hepatology* 2005; 42:44-52.
2. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, et al. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16:421-427.
3. McCullough AJ. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(1):17-29.
4. Jur'ev KL. *Ukr Med Chasopys* 2010; 3(77):59-66.
5. Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. *Diabetes* 2007; 54:3541-3546.
6. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. *Diabetes Care* 2007; 30:2119-2121.
7. Zhuravleva LV, Lavrinenko OV, Hvorostinka VN. *Ukr Kardiolog Zhurn*: 159.
8. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. *Diabet Med* 2006; 23:403-409.
9. Vashhenko VY, Vashhenko TN. *Psyhofarmakologiya y Vyologicheskaja Narkologiya* 2006; 6(3):1254-1269.
10. Kuznecova EL, Shyrokovna EN, Yvashkyn VT. *Ros Zhurn Gastroenterol Gepatol Koloproktol* 2006; 6:8-11.
11. Mihal'chuk LM, Efimov AS. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2010; 2(26):71-82.

РІВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В СПОЛУЧЕННІ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Земляніцина О. В.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
zemo1ga@inbox.ru

Проведено визначення рівня сироваткового церулоплазмину і його взаємозв'язку з метаболічними показниками у 71 пацієнта з цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки з коморбідним аутоімунним тиреоїдитом (1 група, 53 пацієнта) і без нього (2 група, 18 хворих). Виявлено підвищення рівня сироваткового церулоплазмину у 20,8% пацієнтів 1 групи і у 27,8% пацієнтів 2 групи, що розцінено як прояв гіпоксії гепатоцитів, зниження реактивності антиоксидантної системи. Встановлені прямі кореляційні зв'язки сироваткового церулоплазмину з показниками запалення печінкової тканини, гіпертригліцеридемією і розвитком ожиріння у пацієнтів 1 групи і з рівнем адипокіну резистину у пацієнтів 2 групи. Зазначені закономірності вимагають подальшого вивчення.

К л ю ч о в і с л о в а: церулоплазмин, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, аутоімунний тиреоїдит.

**УРОВЕНЬ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ
С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Земляниціна О. В.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
zemolga@inbox.ru*

Проведено определение уровня сывороточного церулоплазмينا и его взаимосвязи с метаболическими показателями у 71 пациента с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени с коморбидным аутоиммунным тиреоидитом (1 группа, 53 пациента) и без него (2 группа, 18 больных). Выявлено повышение уровня сывороточного церулоплазмينا у 20,8% пациентов 1 группы и 27,8% пациентов 2 группы, что расценено как проявление гипоксии гепатоцитов, снижение реактивности антиоксидантной системы. Установлены прямые корреляционные связи сывороточного церулоплазмينا с показателями воспаления печеночной ткани, гипертриглицеридемией и развитием ожирения у пациентов 1 группы и с уровнем адипокина резистина у пациентов 2 группы. Указанные закономерности требуют дальнейшего изучения.

К л ю ч е в ы е с л о в а: церулоплазмин, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, аутоиммунный тиреоидит.

**CERULOPLASMIN LEVEL AND ITS RELATIONSHIP WITH METABOLIC
PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES CONCURRENT WITH
NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

O. V. Zemlyanitsyna

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
zemolga@inbox.ru*

A determination of serum ceruloplasmin and its relationship with metabolic parameters in 71 patients with type 2 diabetes mellitus in combination with non-alcoholic fatty liver disease with comorbid autoimmune thyroiditis (group 1, 53 patients) or without (group 2, 18 patients) was conducted. It was revealed an increase of serum ceruloplasmin in 20.8% of 1st group patients and 27.8% of 2nd group patients that is regarded as a manifestation of hypoxia of hepatocytes, reduced reactivity of the antioxidant system. A direct correlation of serum ceruloplasmin with indicators of inflammation of the liver tissue, the development of obesity and hypertriglyceridemia in patients of group 1 and adipokine resistin levels in patients 2 groups was found. These regularities require further study.

K e y w o r d s: ceruloplasmin, type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, autoimmune thyroiditis.