

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С. В. Глущенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучены патогенетические механизмы влияния гипергомоцистеинемии на формирование и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гомоцистеин, гипергомоцистеинемия.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЯ ЯК ПРЕДИКТОР РОЗВИТКУ Й ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

С. В. Глущенко

Вивчено патогенетичні механізми впливу гіпергомоцистеїнемії на формування та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гомоцистеїн, гіпергомоцистеїнемія.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A PREDICTOR OF A DEVELOPMENT AND PROGRESSING OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

S. V. Glushchenko

Studied pathogenetic mechanisms of influence of hyperhomocysteinemia on the formation and progression of nonalcoholic fatty liver disease.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, homocystein, hyperhomocysteinemia.

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) является актуальной проблемой не только гастроэнтерологии, но и внутренней медицины в целом. Исследования последних лет свидетельствуют об увеличении числа больных НАЖБП [7], а также ее осложнений и возможной трансформации в цирроз печени [2].

Распространенность НАЖБП в Западной Европе составляет 20–30 %, 15 % — в странах Азии, а в Саудовской Аравии по данным КТ печени — 10 % [12]. Распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — 2,9 %, причем факторами риска служили мужской пол, городской образ жизни, повышенный индекс массы тела и ожирение [10].

По результатам проведенного в России в 2007 г. открытого многоцентрового рандомизированного проспективного исследования НАЖБП была выявлена у 26,1 % пациентов, среди них стеатоз обнаружен — у 79,9 % больных, стеатогепатит — у 17,1 %, цирроз печени — у 3 %. В возрастной группе до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15 % пациентов, старше 48 лет — у 37,4 % пациентов. По результатам исследования была установлена значимость наиболее распространенных факторов риска в популяции НАЖБП: наличие артериальной гипертензии, дислипидемии, отклонение от нормы холестерина и абдоминальное ожирение [6].

Сложность диагностики НАЖБП обусловлена малосимптомным течением заболевания, а использование биохимических показателей малоспецифично, что обуславливает необходимость поиска новых патогенетических маркеров развития заболевания.

Несмотря на большое количество работ, посвященных НАЖБП, некоторые вопросы патогенеза остаются недостаточно изученными. Одной из причин развития заболевания, по данным разных авторов, является гипергомоцистеинемия (ГГЦ). В Украине ГГЦ выявляется у 10 % здоровых лиц и до 43 % у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. ГГЦ является общепризнанным фактором риска атеротромботических и нейродегенеративных заболеваний, остеопороза, тератогенеза и канцерогенеза [1, 9, 16].

Существуют различные мнения о роли гомоцистеина (ГЦ) в возникновении и прогрессировании неалкогольного стеатоза и стеатогепатита. Существуют работы описывающие повышенный уровень ГЦ плазмы у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми людьми или пациентов с хроническим заболеванием печени другой этиологии [11].

Одной из причин развития цирроза печени является ГГЦ, которая возникает в связи с мутацией гена метилентетрагидрафолатредуктазы [5, 8], что является патогенетическим фактором прогрессирования хронических заболеваний печени. ГГЦ также имеет тенденцию к увеличению параллельно с тяжестью стеатогепатита [11]. Исследования последних лет указывают на наличие корреляционных связей между уровнями ГЦ и аминотрансфераз [4]. Однако роль ГГЦ в патогенезе и течение НАЖБП остается недостаточно изученной.

Аминокислота ГЦ содержит свободную тиоловую группу и является эндогенным промежуточным метаболитом незаменимой аминокислоты

метионина. ГЦ не содержится в продуктах питания и поэтому метионин является единственным источником поступления ГЦ в организм [9].

Метионин поступает в организм с белками пищи, образуется при гидролизе белков и используется для синтеза эндогенных белков. Он является основным источником метильных групп в организме человека и при участии S-аденозилметионинсинтазы превращается в S-аденозилметионин. Последний является донатором метильных групп, которые используются в синтезе нуклеиновых кислот, белков, нейромедиаторов, гормонов, креатинина, фосфолипидов.

Печень является центральным органом метаболизма ГЦ, утилизация которого происходит двумя путями: транссульфирования и реметилирования. Путем транссульфирования ГЦ превращается в цистеин. Цистеин, в свою очередь, принимает участие в синтезе инсулина и регуляции рецепторного аппарата клетки, что особенно важно в условиях инсулинорезистентности и при сахарном диабете 2 типа. Путь реметилирования заключается в ресинтезе метионина из ГЦ при участии кобаламинзависимой метионинсинтазы. Реакции реметилирования обеспечивают непрерывный синтез метионина и S-аденозилметионина. Координация путей реметилирования и транссульфирования ГЦ осуществляется при участии S-аденозилметионина.

Негативное влияние ГГЦ осуществляется через нарушение процессов метилирования ДНК, протеинов, индукцию оксидативного стресса, нарушение выработки биологически-активных молекул и вазодилататоров, химическую модификацию (гомоцистеинирование) белков [15, 17]. Гомоцистеинирование белков может происходить как в процессе трансляции, так и на этапе посттрансляционной модификации. Было продемонстрировано, что гомоцистеинирование ведет к изменению таких регуляторных белков как фибриноген, липопротеиды, альбумин, гемоглобин, ферритин и др. [18].

ГЦ обладает прооксидантными свойствами и индуцирует оксидативный стресс путем образования активных форм кислорода, что приводит к нарушению структуры и функции мембран, белков, нуклеиновых кислот, активирует воспаление и гибель клеток. У больных высокие концентрации ГЦ стимулируют образование активных форм кислорода, вызывают оксидативную модификацию белков и липидов, что приводит к активации печеночных фибробластов [19]. Показано влияние ГГЦ на усиление процессов перекисного окисления липидов и развитие окислительного стресса [13].

Кроме того, ГЦ обладает прямым повреждающим действием на эндотелий артерий с развитием эндотелиальной дисфункции, способен стимулировать тромбообразование, активируя систему свертывания крови и агрегацию тромбоцитов, повышает

митотическую активность гладкомышечных клеток сосудов [3].

Доказанными являются патогенетические эффекты высоких доз ГЦ направленные на торможение процессов метилирования, стимулирование оксидативного стресса и продукции коллагена в стенке сосудов, прямой и опосредованный вазоконстрикторный эффект [14, 19], что дает основания предполагать участие ГГЦ в прогрессировании НАЖБП. В то же время сегодня практически отсутствуют исследования о влиянии ГГЦ на течение и прогрессирование НАЖБП.

Цель работы — изучение степени ГГЦ у больных неалкогольным стеатозом и стеатогепатитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 65 больных с НАЖБП в возрасте от 26 до 60 лет. Первая группа включала 33 (50,8 %) пациента со стеатозом печени. Во второй группе находились 32 пациента (49,2 %) с НАСГ. Контрольную группу составили 20 человек.

У всех больных диагноз верифицирован с помощью инструментальных (УЗИ) и клинико-лабораторных методов исследования. Для исключения вирусной этиологии поражения печени определяли маркеры гепатитов В и С методом ПЦР. Критериями исключения служили употребление алкоголя или токсических веществ в анамнезе. Функциональное состояние печени оценивали по уровню общего билирубина и его фракций (метод Ендрашика—Клеггорна—Гроффа), активности щелочной фосфатазы (с помощью фотоэлектрического колориметра КФК-2 по гидролизу p-нитрофенилфосфата), АСТ и АЛТ (унифицированный динитрофенилгидразиновый метод Райтмана—Френкеля), тимоловой пробы (унифицированный метод), протеинограммы (методом электрофореза в геле с помощью денсиметра), липидного профиля. В качестве маркеров липидного обмена изучали содержание общего холестерина (ОХ) (метод Илька), β -липопротеидов (β -ЛП), триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в сыворотке крови (методом дискэлектрофореза в полиакриламидном геле).

Содержание ГЦ в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов Axis-Shield (Великобритания). Согласно рекомендациям, в Украине может быть применена следующая градация уровней ГЦ [1]: содержание ГЦ менее 10 мкмоль/л следует считать оптимальным, в пределах 10–15 мкмоль/л — субнормальным, выше 15 мкмоль/л — расценивать как ГГЦ [10]. Тяжесть ГГЦ была классифицирована по следующим критериям: легкая ГГЦ — уровень ГЦ в сыворотке крови 15–30 мкмоль/л, средняя — 31–100 мкмоль/л, тяжелая — выше 100 мкмоль/л [6, 10, 20].

Статистическую обработку результатов проведено с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно полученным результатам повышение уровня ГЦ было выявлено в обеих группах больных, различия были достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (табл. 1). ГЦ была выше во 2 группе больных ($p < 0,05$), по сравнению с 1 группой, что обусловлено прогрессированием заболевания. При анализе нарушений липидного обмена установлено наличие дислипидемии, проявляющейся достоверным повышением общего холестерина ($p < 0,001$), β -ЛП ($p < 0,001$), триглицеридов ($p < 0,05$), ЛПНП ($p < 0,001$), ЛПОНП ($p < 0,05$), коэффициента атерогенности ($p < 0,001$), снижением уровня ЛПВП ($p < 0,05$) в обеих группах больных, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, уровень ОХ был достоверно выше во второй группе пациентов, по сравнению с первой ($p < 0,05$).

Степень ГЦ нарастала с тяжестью заболевания (рис. 1): нормальные уровни ГЦ были зафиксированы у 6 пациентов (18,2%) в 1 группе ($12,44 \pm 1,6$ мкмоль/л), тогда как во 2 группе только у 2 (6,2%) больных ($12,96 \pm 0,74$ мкмоль/л). Легкая степень ГЦ была зафиксирована у 13 (39,4%) и 8 (25%) пациентов в 1 ($21,65 \pm 3,93$ мкмоль/л) и во 2 группе ($20,03 \pm 3,24$ мкмоль/л), соответственно. ГЦ средней тяжести выявлена у 14 (42,4%) больных в 1 группе ($42,19 \pm 16,96$ мкмоль/л) и у 18 (56,3%) во 2 ($62,88 \pm 22,24$ мкмоль/л). Тяжелая ГЦ развилась у 4 (12,5%) человек из 2 группы ($113,22 \pm 14,96$ мкмоль/л), тогда как у пациентов в 1 группе данных нарушений выявлено не было.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ГЦ приводит к прогрессированию НАЖБП, проявляющейся развитием стеатогепатита, нарастанием показателей липидного спектра

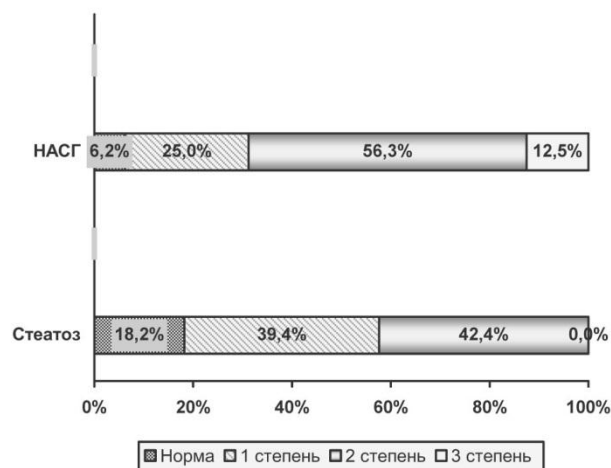


Рис. 1. Степень ГЦ у больных НАЖБП

крови и возможным прогрессированием в фиброз, цирроз печени. Результаты соответствуют литературным данным о роли ГЦ в индукции фиброгенеза в печени путем торможения регенерации и пролиферации гепатоцитов и усиления пролиферации печеночных фибробластов.

ВЫВОДЫ

1. ГЦ в сочетании с нарушением липидного обмена является предиктором прогрессирования заболевания.
2. Установлена взаимосвязь между степенью ГЦ и нарастанием тяжести неалкогольной жировой болезни печени.
3. Учитывая патогенетические механизмы развития НАЖБП, для предотвращения прогрессирования заболевания необходима медикаментозная коррекция на ранних стадиях.

Полученные результаты изучения отдельных механизмов развития и прогрессирования НАЖБП могут быть использованы в перспективе в разработке лечебно-диагностических схем и для прогноза течения заболевания.

Таблица 1

Показатели ГЦ и липидного обмена у больных стеатозом печени и НАСГ

Показатели	1 группа	2 группа	Контрольная группа
ГЦ, мкмоль/л	$31,7691 \pm 19,19^{* \# \#}$	$55,34 \pm 34,61^{* \# \#}$	$11,3 \pm 5,05$
ОХ, ммоль/л	$5,95 \pm 0,95^{* \# \#}$	$6,58 \pm 1,05^{* \# \#}$	$4,43 \pm 0,62$
β -ЛП, Ед	$58,36 \pm 21,14^{*}$	$60,9 \pm 11,6^{*}$	$39,3 \pm 9,99$
ТГ, ммоль/л	$2,07 \pm 1,39^{*}$	$2,14 \pm 0,78^{*}$	$1,23 \pm 0,55$
ЛПВП, ммоль/л	$1,13 \pm 0,29^{*}$	$1,14 \pm 0,29^{*}$	$1,46 \pm 0,3$
ЛПНП, ммоль/л	$4,36 \pm 0,98^{*}$	$4,77 \pm 0,86^{*}$	$2,74 \pm 0,58$
ЛПОНП, ммоль/л	$0,48 \pm 0,31^{*}$	$0,47 \pm 0,19^{*}$	$0,29 \pm 0,12$
Коэффициент атерогенности, ммоль/л	$4,61 \pm 1,2^{*}$	$5,06 \pm 1,26^{*}$	$2,2 \pm 0,64$

Примечания:

* — $p < 0,001$ достоверность в сравнении с группой контроля;

— $p < 0,05$ достоверность в сравнении с группой контроля;

— $p < 0,05$ достоверность различий в сравнении между 1 и 2 группами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрушко І. І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості / І. І. Андрушко // Укр. кардіологічний журнал. — 2008. — № 5. — С. 89–95.
2. Богомолов П. О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П. О. Богомолов // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 3. — С. 20–27.
3. Верткин А. Л. Проблема гипергомоцистеинемии у кардиологических больных / А. Л. Верткин, А. В. Тополянский // Фарматека. — 2007. — № 15 (149). — С. 10–14.
4. Власенко А. В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете / А. В. Власенко // Междунар. эндокринолог. журнал. — 2013. — № 1 (49). — С. 10–14.
5. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека / И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицына, Н. Н. Кузнецова, Ю. М. Калмыков // Рос. мед. журнал. — 2009. — № 4. — С. 224–226.
6. Драпкина О. М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О. М. Драпкина, В. И. Смирин, В. Т. Ивашкин // Рос. мед. журнал. — 2011. — № 28. — С. 1717–1721.
7. Звягинцева Т. Д. Современные подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 3. — С. 35–42.
8. Balsano C. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism / C. Balsano, A. Alisi, V. Nobili // Curr. Drug. Targets. — 2009. — № 10 (6). — P. 505–512.
9. Brustolin S. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders / S. Brustolin, R. Giugliani, T. M. Felix // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2010. — № 43. — P. 1–7.
10. Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity / P. Simonen, A. Kotronen, M. Hallikainen [et al.] // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (1). — P. 153–159.
11. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Gulsen, Z. Yesilova, S. Bagci [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — № 20 (9). — P. 1448–1455.
12. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // Dig. Dis. — 2010. — Vol. 28. — P. 155–161.
13. Friedman S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis / S. L. Friedman // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 1655–1669.
14. High-fat diet stimulates hepatic cystathionine β -synthase and cystathionine γ -lyase expression / S. Y. Hwang, L. K. Sarna, Y. L. Siow, O. Karmin // Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. — 2013. — Vol. 91 (11). — P. 913–919.
15. Jakubowski H. Pathophysiological Consequences of Homocysteine / H. Jakubowski // J. Nutr. — 2006. — Vol. 136. — P. 1741–1749.
16. Maron A. B. The Treatment of Hyperhomocysteinemia / A. B. Maron, J. Loscalzo // Annu. Rev. Med. — 2009. — № 60. — P. 39–54.
17. McCully K. S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation / K. S. McCully // Ann. Clin. Lab. Sci. — 2009. — Vol. 39 (3). — P. 219–232.
18. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / Schreuder T. C., Verwer B. J., van Nieuwkerk C. M. [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14 (16). — P. 2474–286.
19. Role of Hydrogen Sulfide and Sulfur-Containing Amino Acids in Regulation of Tone of Smooth Muscles of the Vascular Wall in Rats / A. V. Mel'nik, N. I. Voloshchouk, N. O. Pentyuk [et al.] // Neurophysiol. — 2010. — № 2. — P. 126–131.
20. The relationship between the plasma homocysteine level and the polymorphism of MTHFR gene C667T in liver cirrhosis / X. M. Zhou, J. S. Lin, X. M. Sun [et al.] // Zhonghua. Gan. Zang. Ding. Za. Zhi. — 2005. — № 13 (12). — P. 908–910.