

УДК 616.37-022.2:612397-616-008.9

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ СО СТЕАТОЗОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Юлдашева Г.Р., Хайдарова Р.Т., Алиева Д.А.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан
Самаркандский государственный медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Полученные результаты показали, что у больных СПЖ сочетанной с МС наблюдается нарушения в глюкозо-инсулиновом гомеостазе, обусловленный не только гормональными нарушениями, но и изменением метаболизма в клетках за счет основного субстрата - свободных жирных кислот.

Ключевые слова: *стеатоз поджелудочной железы, метаболические нарушения в печени, метаболический синдром, инсулин, глюкоза, лептин.*

МЕТАБОЛИК СИНДРОМ БИЛАН КЕЧУВЧИ ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИ СТЕАТОЗИ МАВЖУД БЕМОРЛАРДА ЖИГАР ҲОЛАТИНИ БАҲОЛАШ

Юлдашева Г.Р., Хайдарова Р.Т., Алиева Д.А.

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази
Тошкент, Узбекистан
Самарканд Давлат тиббиёт Университети, Тошкент, Узбекистан

АННОТАЦИЯ

Олинган натижалар шуни кўрсатдики, метаболик синдром билан кечувчи ошқозон ости беши стеатози мавжуд беморларда глюкозо-инсулинли гомеостаз кузатилди, бу нафақат гормонал бузилишлар ва жигар хужайраларида метаболизм узгариши ҳисобига, яъни асосий субстрат - эркин ёғ кислоталари ҳисобига рўй берган.

Калит сўзлар: *ошқозон ости беши стеатози, жигар метаболик бузилишлари, метаболик синдром, инсулин, глюкоза, лептин.*

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE LIVER IN PATIENTS WITH PANCREATIC STEATOSIS IN COMBINATION WITH METABOLIC SYNDROME

Yuldasheva G.R., Khaidarova R.T., Alieva D.A.

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers

Tashkent, Uzbekistan

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

ABSTRACT

The results obtained showed that in patients with life expectancy combined with MS, disturbances in glucose-insulin homeostasis are observed, caused not only by hormonal disorders, but also by changes in cell metabolism due to the main substrate - free fatty acids.

Keywords: *pancreatic steatosis, metabolic disorders in the liver, metabolic syndrome, insulin, glucose, leptin.*

Стеатоз поджелудочной железы (СПЖ) занимает одно из лидирующих мест в патологии органов пищеварения. Значительная распространенность заболевания определяется центральной ролью поджелудочной железы в организации полостного пищеварения. Поражения при ХП внешнесекреторная часть поджелудочной железы неизменно вовлекает в патологический процесс и внутрисекреторный отдел, возникает СПЖ, инсулинорезистентность и сахарный диабет, которые являются неизменными спутниками метаболического синдрома (МС) [2,3].

Основные составляющие каскады метаболических нарушений или метаболического синдрома тесно связаны с функциональным состоянием органов пищеварения. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональные состояние печени, поджелудочной железы ключевые патогенетические факторы развития МС. В результате перечисленных нарушений развиваются порой метаболические изменения многих органов и систем на клеточном уровне [1,2].

Между тем, поражения поджелудочной железы у больных с МС чаще встречались у женщин и обнаружена взаимосвязь между поражением поджелудочной железы и печени, что является одной из причин метаболических нарушений [4,5].

Несмотря на большое количество публикаций по проблеме МС и СПЖ, в доступной литературе отсутствуют четкие критерии определения степени выраженности метаболических нарушений в печени, что может внести коррективы в тактику ведения больных.

Цель исследования: изучить некоторые особенности метаболических нарушений в печени у больных со стеатозом поджелудочной железы в сочетании с метаболическим синдромом.

Материал и методы исследования

В исследовании участвовали 69 человек, из них 14 мужчин и 55 женщин средний возраст $52,2 \pm 2,6$ года. Все больные были направлены на стационарное лечение с диагнозом «хронический панкреатит» (ХП), предъявляющие или усиливающиеся боли через 30-40 минут после еды, контрольную группу составили 14 человек без проявлений ХП и МС. Диагноз ХП поставили на основании клинических, лабораторных и инструментальных исследованиях и основывались на решение Европейской ассоциации панкреатологов. Но при этом по данным УЗИ обнаружено СПЖ.

Активность воспалительного процесса оценивалась на основании показателей клинического анализа крови, активности амилазы в сыворотке крови и моче, С-реактивного белка аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ), а также активность фекальной эластазы. Для определения возможного холестаза изучались показатели общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). При изучении трофологического статуса пациентов из лабораторных показателей учитывались сывороточный общий белок, альбумин, холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, рассчитывалось абсолютное количество лимфоцитов.

Для оценки изменений внешнесекреторной функции поджелудочной железы всем больным проводилось изучение копрограммы. Для оптимизации исследования и выявления скрытой стеатореи за три дня до исследования больным назначалась диета с содержанием жира 70-80г/сут. и отменялись ферментные препараты.

Кроме того, проводили трансабдоминальное УЗИ при помощи аппарата «Philips-SD-360». При проведении УЗИ оценивались размеры и акустическая структура ПЖ, печени, желчного пузыря, селезенки, состояние сосудов портальной системы, мезентериальных сосудов. Тщательно изучалось состояние панкреатического и желчных протоков.

Сочетанную форму СПЖ с МС диагностировали согласно критериям, предложенными экспертами национальной образовательной программы США по холестерину (2009). Критериями МС считали окружность талии больше 102 см у мужчин и больше 88 см у женщин; артериальное давление 130/85 мм рт. ст. и выше, содержание триглицерида в сыворотке крови 1,7 ммоль/л и более, ХС-ЛПВП менее 1 ммоль/л, уровень глюкозы в плазме крови натощак 6,1 ммоль/л и более. Пациенты были информированы о деталях проводимого исследования и подписали соглашение на участие в научной работе.

Концентрацию глюкозы в плазме крови исследовали глюкозооксидазным методом, используя наборы фирмы «HUMAN». Уровень инсулина исследовали иммуноферментным методом, наборами фирмы «DBG - Diagnostics». Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле HOMA-IR [Matthews.D., 2005]. Значение больше чем 2,27 рассматривался как наличие инсулинорезистентности [Unger R.H., 2018]. Уровень лептина в крови исследовали иммуноферментным методом, наборами фирмы «ДВС» поставляемый компанией «БиоХимМак» (Россия). Содержание свободных жирных кислот в сыворотке крови определяли с помощью тест-системы NEFA FS фирмы «DiaSis» (Германия). В качестве маркерных ферментов цитоплазматической локализации определяли: активность фруктозо-1-фосфотальдолазы, фруктозо-1,6 дифосфатазы (метод В.И.Товарищского в модификации Я.Брогинского), общую активность лактатдегидрогеназы и гаммаглутамилтранспептидазы, наборами фирмы «HUMAN» в качестве маркерных ферментов для митохондрии исследовали активность малатдегидрогеназы (оптический метод Варбурга). В исследованиях использовали биохимический анализатор фирмы «HOSPITAX» и «HUMAN».

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением пакета программ «Statistica-6.1». Статистическая значимость различий между средними в выборках с нормальным распределением оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента (при $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Представленные результаты исследования (табл.1), показали наличие достоверных изменений в изучаемых показателях крови у больных СПЖ сочетанной с МС. Как было указано выше, состояние дислипидемии, проявляющиеся у большинство больных сочетанной формой патологии указывало на формирование состояния резистентности к инсулину. Выявленные изменение в липидном спектре крови сопровождалось повышением уровня неэтерифицированных жирных кислот в среднем в 3 раза и указывало на

нарушение переноса её кровью и поглощения клетками. Увеличение в крови уровня свободных жирных кислот сопровождается состоянием гиперинсулинемии повышение уровня свободных жирных кислот в крови, способствует нарушению функции рецепторов к инсулину и поглощению клетками глюкозы. В данной ситуации эффект липотоксичности сопровождается гиперинсулинемией и гипергликемией, и отражается в динамике повышения уровня лептина в крови. По данным многих авторов лептин стимулирует пролиферацию β -клеток островков Лангерганса путем фосфорилирования митоген-активированной протеинкиназы, также как инсулин и коррелирует с индексом массы тела. У больных с ХП при сравнении с группой здоровых лиц в изучаемых биохимических показателях достоверных изменений не наблюдалось.

Итак, нарушение углеводного и липидного спектра крови, на фоне гормональных нарушений у больных СПЖ сочетанный с МС приводит к приспособлению организма к этим условиям и активизирует процесс липолиза. Следовательно, нарушению рецептор опосредованного транспорта жирных кислот на фоне гиперинсулинемии приводят к структурным изменениям клеточных мембран, что естественно развивает порочный круг метаболических изменений в клетках организма. Раньше всех комплекс системных метаболических изменений затрагивает обмен углеводов в гепатоцитах печени, а затем и другие органы. В этих условиях митохондрии перестают окислять глюкозу, т.е. мембраны клеток и митохондрий не реагируют на действие гормонов и тем самым формируется патологический синдром резистентности (нечувствительность) к воздействию инсулина.

В данной ситуации использование клеткой и клеточной органеллой (митохондрий) большого количества жирных кислот является одной из причин сверхсинтеза активных форм кислорода, так как, для окисления свободных жирных кислот требуется большое количества кислорода, чем окисление углеводов. Повышенное образование активных форм кислорода и окислительный стресс ещё больше влияет на деструкцию биомембран, особенно митохондрий. Высокая проницаемость мембран митохондрий на фоне образования активных форм кислорода приводит утечки электронов, а также выходу из митохондрий маркерных ферментов.

Как видно из представленных результатов исследований (табл.1) в крови отмечено повышение уровня митохондриального фермента - малатдегидрогеназы, где его уровень превысил исходные значения в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Таблица 1

Биохимические показатели крови у больных ХП сочетанной с МС

Показатель	Здоровые лица (контроль) (n=14)	Больные СПЖ (n=17)	Больные СПЖ сочетанной с МС (n=52)
Лептин, нг/мл	13,94±0,75	14,01±0,54	20,42±1,46*
Свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,33±0,02	0,72±0,11	0,98 ±0,14*
Фруктозо-1-фосфатальдолаза, ЕД/л	3,34±0,22	5,01±0,47	40,57±1,27*
Фруктозо-1,6-дифосфатаза, ЕД/л	3,62± 0,44	9,06±0,89*	164,3±7,51*
Малатдегидрогеназа, МЕ/л	88,4±6,33	101,4±11,8	214,8±11,02*
Общий холестерин, ммоль/л	4,51±0,37	5,08±0,43	5,82±0,34*
Триглицериды, ммоль/л	0,93±0,08	1,14±0,12	1,97±0,11*
Глюкоза (натощак), ммоль/л	4,66±0,32	5,01±0,37	5,68±0,21*
Глюкоза (через 2 часа ОГТТ), ммоль/л	5,08±0,43	5,24±0,41	6,81±0,49*
Инсулин (натощак), мкЕД/мл	10,72±0,81	11,08±0,86	16,24±0,93*
НОМА-IR	2,21±0,13	2,46±0,11	4,09±0,31*

Примечание: *-достоверность различий $p < 0,05$ при сравнении с контролем у больных с ХП сочетанной с МС

Необходимо отметить, наблюдаемые у обследуемых пациентов состояния гипертриглицеридемии, гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлептинемии на фоне высокого уровня свободных жирных кислот активирует процесс глюконеогенеза ингибируя при этом гликолиз. Одним из маркеров процесса глюконеогенеза является фермент фруктозо-1,6-дифосфатаза, которая участвует в переводе фруктозо-1,6-дифосфата во фруктоза-6-фосфат, а затем поэтапно в глюкозу. Как видно из данных, активность фруктозо-1,6-дифосфатазы в сыворотке крови у обследуемых пациентов превысил исходный уровень в 4,5 раза ($p < 0,05$).

Одним из ферментов, участвующей в катаболизме фруктозы для образования жирных кислот является фруктозо-1-фосфатальдолаза. Активность изучаемого фермента у обследуемых больных также превысил исходный уровень в 12 раза ($p < 0,05$), что подтвердило использование данного фермента в процессе образования АТФ в дыхательной цепи митохондрий из субстрата - свободных жирных кислот.

Таким образом, у больных СПЖ сочетанной с МС наблюдается нарушения в глюкозо-инсулиновом гомеостазе, обусловленный не только гормональными нарушениями, но и изменением метаболизма в клетках за счет основного субстрата - свободных жирных кислот.

Выводы

1. Состояния гипертриглицеридемии, гипергликемии, гиперинсулинемии и гиперлептинемии на фоне высокого уровня свободных жирных кислот активизирует процесс глюконеогенеза ингибируя при этом гликолиз.

2. У больных наблюдается нарушения в глюкозо-инсулиновом гомеостазе, обусловленные гормональными нарушениями и изменениями метаболизма в клетках за счет свободных жирных кислот.

Список использованной литературы

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015. № 6. С. 31–41

2. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. Методические рекомендации для врачей. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с. Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал):

http://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_p_echeni_kak_proaterogennoe_zabolevanie_diagnosticska_i_lechenie_v_obschey_praktike/#ixzz7pyjIZBA.

3. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России - Rotonya M. Carr, MD, Amanke Oranu, MD, and Vandana Khungar, MD Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management, MScGastroenterol Clin North Am. 2016 Dec; 45(4): 639–652. doi:

4. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;

5. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. *World J Gastroenterol.* 2018;24:2974-83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974

6. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J.* 2020;134:8-19.

7. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020;4(4):478-92. DOI: 10.1002/hep4.1479

8. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018; 68:1063-75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019