

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.36-036.12-02:[616-008:546.72

DOI: 10.17816/pmj3765-12

ВКЛАД ИЗМЕНЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

*А.П. Щекотова, И.А. Булатова**

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

CONTRIBUTION OF CHANGES IN IRON METABOLISM IN PATHOGENESIS OF CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES

A.P. Shchekotova, I.A. Bulatova

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Оценить роль изменений обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП). Оценка прогрессирования фиброза печени и наиболее значимых по влиянию на него факторов остается актуальной задачей современной медицины. Определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов развития и прогрессирования фиброза представляет определение сывороточных маркеров обмена железа.

Материалы и методы. Обследовано 170 пациентов с ХДЗП: 150 – с хроническим вирусным гепатитом С и 20 – с алкогольным циррозом печени (АЦП). Исследовали показатели обмена железа и функциональные печеночные биохимические тесты. Выраженность фиброза печени при гепатите оценивали с помощью показателя плотности печени, выраженного по шкале METAVIR, по данным ультразвуковой эластографии (Fibroscan 502, Echosens, Франция), рассчитывали показатель скорости развития фиброза по методу Т. Rouvard. Контрольная группа состояла из 100 человек.

Результаты. Выявлено достоверное увеличение концентрации ферритина в крови при хроническом гепатите до 107,9 [31;250] нг/мл по сравнению с группой контроля (22,0 [11; 33] нг/мл) и до 325,8 [209; 401] нг/мл у больных АЦП. Уровень ферритина коррелировал с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, со стадией фиброза ($r = 0,35, p = 0,02$) и скоростью развития фиброза печени ($r = 0,23; p = 0,04$).

© Щекотова А.П., Булатова И.А., 2020

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Щекотова А.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2 профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики; Булатова И.А. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной физиологии].

© Shchekotova A.P., Bulatova I.A., 2020

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Shchekotova A.P.– MD, PhD, Professor, Department of Faculty Therapy № 2, Professional Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics; Bulatova I.A. (*contact person) – MD, PhD, Professor, Head of Department of Normal Physiology].

Выводы. Прогрессирование фиброза в цирроз при ХДЗП взаимосвязано с нарушением обмена железа в виде повышения концентрации ферритина, который коррелирует с показателями тяжести поражения печени, что свидетельствует о непосредственном участии нарушений обмена железа в патогенезе ХДЗП.

Ключевые слова. Хронические заболевания печени, гепатит С, цирроз печени, фиброз печени, обмен железа

Objective. To assess the role of iron metabolism changes in the pathogenesis of chronic diffuse liver diseases (CDLD). Assessment of the hepatic fibrosis progression and the most significant factors, influencing it, is still an actual target of modern medicine. A certain interest from the point of view of complex approach to studying the mechanism of development and progression of fibrosis is the determination of serum markers of iron metabolism.

Materials and methods. The study included 170 patients with CDLD: 150 with chronic viral hepatitis C and 20 with alcohol hepatic cirrhosis (AHC). Iron metabolism indices and functional hepatic biochemical tests were studied. Expression of hepatic fibrosis in hepatitis was estimated by means of the liver density index with the scale METAVIR using the data of ultrasound elastography (Fibroscan 502, Echosens, France); fibrosis development rate was calculated with T. Poynard method. The control group enclosed 100 persons.

Results. There was revealed a significant elevation of the blood ferritin concentration among patients with chronic hepatitis up to 107.9 [31; 250] ng/ml compared with the control (22.0 [11; 33] ng/ml) and to 325.8 [209; 401] ng/ml in patients with AHC.

Conclusions. Progression of fibrosis into cirrhosis in patients with CDLD is interconnected with iron metabolism disorders in the form of increased ferritin concentration, which correlates with the parameters of liver lesion severity that confirms a direct involvement of iron metabolism disorders in CDLD pathogenesis.

Keywords. Chronic diffuse liver disease, hepatitis C, hepatic cirrhosis, hepatic fibrosis, iron metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Основной путь прогрессирования хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) – это процесс активации фиброгенеза с развитием грубой соединительной ткани в органе. В последнее время расширились представления о механизмах развития фиброза печени (ФП). Достигнутый прогресс привел к пониманию возможности обратимости ФП [1, 2] и к достаточно реалистичным ожиданиям того, что эффективная этиотропная и патогенетическая терапия улучшит прогноз даже при циррозе печени (ЦП) [3, 4]. Таким образом, оценка прогрессирования ФП и наиболее значимых по влиянию на него факторов остается актуальной задачей современной медицины, что подтверждает необходимость комплексного изучения механизмов его развития при заболеваниях печени раз-

личной этиологии. Прямым лабораторным маркером фиброза печени является гиалуроновая кислота (ГК) [5]. К непрямым сывороточным маркерам ФП относят: маркеры цитолиза, параметры холестаза, тесты синтетической функции печени – протромбиновый индекс, альбумин, холестерин, α 2-макроглобулин, аполипопротеин А2, гаптоглобин, а также показатель развития портальной гипертензии за счет ФП – тромбоциты. Непрямые лабораторные маркеры отражают активность воспалительного процесса и повреждения паренхимы печени, нарушение ее синтетической функции и, таким образом, позволяют косвенно судить о наличии и выраженности ФП [6].

Определенный интерес с точки зрения комплексного подхода к изучению механизмов ФП представляет определение сывороточных маркеров обмена железа, в частности,

концентрации в сыворотке крови железа, а также ОЖСС, трансферрина, ферритина. Ферритин является важным железосвязывающим протеином, и его главная функция – создание в организме запасов железа. Известно, что свободные атомы железа токсичны для организма. Благодаря ферритину цитозольные запасы железа поддерживаются в растворимой и нетоксичной форме. Обычный уровень растворимости железа низок: 10^{-18} М, ферритин увеличивает его до 10^{-4} М, что в 100 трлн раз выше [7]. Однако ферритин сыворотки является также острофазовым регулирующим протеином, концентрация которого возрастает в ответ на инфекции и воспаление в организме. Ферритин обладает способностью связывать железо, присутствие которого в клетке инициирует и катализирует свободнорадикальные процессы, в том числе перекисное окисление липидов биомембран, и обладает ярко выраженным антирадикальным эффектом, реализующимся разными способами (кроме способности связывать свободное железо Fe^{2+} , Fe^{3+} , он снижает уровень ОН) [7]. Сывороточные концентрации железа, ферритина, коэффициент насыщения трансферрина железом повышены у большинства больных хроническим гепатитом С. Изменения метаболизма железа ассоциируются с неблагоприятным течением гепатита и слабым ответом на противовирусную терапию [8]. По мнению Ч.С. Павлова (2009), измененные сывороточные показатели обмена железа следует рассматривать как дополнительные критерии ФП у больных гепатитом С [9]. Однако взаимосвязь нарушений метаболизма железа и тяжести поражения печени при ХДЗП не до конца ясна.

Цель исследования – оценить роль нарушений обмена железа в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу наблюдения составили 170 пациентов с ХДЗП вирусной и алкогольной этиологии, находившиеся на стационарном лечении в Пермской краевой клинической инфекционной больнице (инфекционное отделение № 2), в клинической медико-санитарной части № 1 г. Перми (гастроэнтерологическое отделение). Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от этиологии заболевания: хронический вирусный гепатит С (ХГС), алкогольная болезнь печени (цирроз печени в исходе алкогольного гепатита).

Первую группу составили 150 пациентов с ХГС, среди которых 74 (49 %) мужчины и 76 (51 %) женщин в возрасте от 20 до 61 года (средний возраст – $38,89 \pm 11,31$ г.) с предполагаемой длительностью заболевания от 2 до 18 лет (в среднем – $5,96 \pm 3,49$ г.). Диагноз вирусного гепатита С был установлен на основании выявления серологических маркеров к HCV методом ИФА и подтвержден обнаружением РНК возбудителя в сыворотке крови больного методом ПЦР. Во вторую группу с алкогольным циррозом печени (АЦП) в фазе субкомпенсации (класс В по Чайлд-Пью) включили 20 человек: 14 мужчин (70 %) и 6 женщин (30 %), средний возраст больных $49,5 \pm 10,8$ г. (от 34 до 66 лет). Алкогольный генез цирроза печени (ЦП) подтверждался на основании данных анамнеза (признание пациентом регулярного употребления алкогольных напитков), результатов тестирования по опросникам GAGE и AUDIT, косвенным объективным и лабораторным признакам хронической алкогольной интоксикации [10]. Контрольную группу составили 100 практически здоровых лиц, у которых при полном клиниче-

ском и лабораторном обследовании не было обнаружено патологии печени, средний возраст составил $37,29 \pm 10,14$ г., из них 58 женщин и 42 мужчины.

Всем пациентам проводилось лабораторное обследование, включавшее стандартные общеклинические тесты, оценку биохимических показателей функционального состояния печени, определение параметров обмена железа в крови (сывороточное железо, ферритин, ОЖСС). В качестве референсного метода оценки выраженности фиброза была использована ультразвуковая эластография (УЗЭ) печени с помощью аппарата Fibroscan 502 (Echosens, Франция) с оценкой по шкале METAVIR. У 110 больных ХГС с определенной длительностью заболевания и стадией фиброза по результатам УЗЭ печени рассчитана скорость развития фиброза (СРФ) как соотношение стадии фиброза (в баллах) к длительности заболевания (в годах) по методу T. Poynard (1997) [11].

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica 6,0 и 7,0. Данные описывали при помощи медианы Me и межквартирного размаха $[Q_{25}; Q_{75}]$. Корреляцию рассчитывали, используя коэффициент Спирмена (r). Различия между выборками считались статистически достоверными при значении для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным УЗЭ у 40 % пациентов с ХГ фиброза не наблюдалось (F0). Фиброз первой степени (F1) был выявлен у 35 (23 %) человек. Вторая стадия ФП (F2) диагностирована у 25 (17 %) участников исследования, третья

стадия (F3) – у 10 (7 %). Фиброз четвертой стадии (F4), что соответствует ЦП в исходе ХГС, имели 23 (15 %) больных. В среднем в группе больных по данным УЗЭ плотность печени составила 6,8 [5,5; 8,9] кПа. У мужчин наблюдались более выраженные признаки ФП в сравнении с женщинами ($p = 0,03$), что также подчеркивают другие авторы [12].

У больных ХГ показатели сывороточного железа и ОЖСС достоверно не отличались от таковых в группе контроля, у отдельных пациентов эти параметры были повышены. При этом концентрация ферритина у 29 % обследуемых в среднем в пять раз превышала этот показатель в группе контроля ($p = 0,001$). Вероятно, это свидетельствует о развитии вторичного гемосидероза на фоне воспаления при ХГ вследствие нарушения обменных функций печени, депонирования макрофагами железа и согласуется с данными, полученными в других исследованиях [9]. У мужчин концентрация ферритина была в два раза выше, чем у женщин ($p = 0,04$).

У пациентов с АЦП показатели сывороточного железа и ОЖСС также достоверно не отличались от таковых группы контроля ($p = 0,66$ и $p = 0,49$ соответственно) и от стадии ЦП в исходе вирусного гепатита ($p = 0,67$ и $p = 0,15$ соответственно). При этом концентрация ферритина при АЦП была значимо выше, чем у пациентов с переходом вирусного гепатита в цирроз ($p = 0,01$).

Таким образом, прогрессирование фиброза в цирроз при ХГ взаимосвязано с нарушением процессов обмена железа, преимущественно в виде повышения концентрации ферритина, причем более выраженной у мужчин.

У больных ХГ с синдромом цитолиза уровень ферритина был значимо выше, чем у пациентов с нормальными значениями трансаминаз ($p = 0,04$) (табл. 1).

У пациентов с синдромом холестаза сывороточные концентрации железа и ферритина были значимо выше, чем у больных с нормальной активностью гамма-глутамилтранспептидазы ($p = 0,01$ и $p = 0,01$ соответственно) (табл. 2).

То есть по мере увеличения интенсивности цитолиза и холестаза при ХГ происходит перераспределение железа в депо с развитием гемосидероза печени, что также может усугублять тяжесть поражения органа.

При оценке данных сывороточного железа в зависимости от выраженности ФП значимые различия выявлены для стадий умеренного (F1–2) и выраженного фиброза (F3) ($p = 0,04$). Концентрация ферритина при начальном и умеренном фиброзе (F1–2) достоверно нарастала в сравнении с F0 ($p = 0,03$), а также при переходе ХГ в ЦП (F4) была значимо выше, чем при стадии F3 ($p = 0,01$), что свидетельствует о нарастании нарушений метаболизма железа по мере прогрессирования фиброза (табл. 3).

Таблица 1

Значения параметров метаболизма железа в зависимости от наличия синдрома цитолиза в группе пациентов с хроническим гепатитом

Показатель	Больные ХГ без ферментемии, $n = 50$	Больные ХГ с синдромом цитолиза, $n = 100$	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	17,5 [15; 24,5]	21,8 [15; 27,1]	0,35
ОЖСС, мкмоль/л	59,0 [50; 68]	58,0 [49; 67,5]	0,89
Ферритин, нг/мл	62,8 [29; 182]	131,7 [40; 412]	0,04

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 2

Значения параметров обмена железа в зависимости от синдрома холестаза при хроническом гепатите

Показатель	Больные ХГ без холестаза, $n = 112$	Больные ХГ с холестазом, $n = 38$	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	20,0 [15; 24]	32,0 [23; 36,6]	0,01
ОЖСС, мкмоль/л	56,0 [48; 63]	58,0 [49; 75]	0,65
Ферритин, нг/мл	46,0 [29; 157]	313,1 [91; 495]	0,01

Примечание: p – значимость различий.

Таблица 3

Значения маркеров обмена железа в зависимости от стадии фиброза при хроническом гепатите

Стадия ФП при ХГ	Железо сыв., мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл
F0 ($n = 57$)	25,2 [14,8; 31]	54,0 [40; 66]	41,3 [29; 164]
F1-2 ($n = 60$)	19,3 [14; 21]	59,0 [49; 67]	82,7 [42; 235] ¹
F3 ($n = 10$)	25,7 [23; 40] ²	74,8 [72; 78]	85,6 [28; 462]
F4 ($n = 23$)	22,0 [6,8; 24]	71,0 [58; 85]	233,0 [182; 235] ³

Примечание: ¹ – различия достоверны в группе с F1–2 в сравнении с F0; ² – различия достоверны в группе с F3 в сравнении с F1–2; ³ – различия достоверны в группе с F4 в сравнении с F3.

**Значения показателей плотности печени и метаболизма железа
в зависимости от скорости развития фиброза при хроническом гепатите**

Показатель	СРФ медленная	СРФ высокая	<i>p</i>
Плотность печени, кПа	5,3 [4,6; 5,8]	8,5 [6,8; 8,9]	< 0,001
Сывороточное железо, мкмоль/л	15,4 [3; 19]	24,3 [13; 43]	0,03
ОЖСС, мкмоль/л	52,2 [42; 62]	52,4 [49; 58]	0,56
Ферритин, нг/мл	55,2 [30; 101]	110,2 [42; 452]	0,03

Примечание: *p* – значимость различий.

Корреляционный анализ показал, что в группе с ХГС концентрация ферритина демонстрировала прямые корреляции с трансаминазами АЛТ ($r = 0,31$; $p = 0,02$) и АСТ ($r = 0,3$; $p = 0,03$), общим и прямым билирубином ($r = 0,41$; $p = 0,003$ и $r = 0,33$; $p = 0,02$ соответственно) и плотностью печени по УЗЭ ($r = 0,35$; $p = 0,02$), что подтверждает данные об увеличении нарушений обмена железа на фоне нарастания цитолиза гепатоцитов, холестаза и фиброза печени ФП.

У больных с высокой СРФ ожидаемо регистрировались достоверно большие значения плотности печени по данным УЗЭ ($p < 0,001$). По сравнению медленной, высокая СРФ характеризуется более значимым повышением сывороточного железа ($p = 0,03$) и ферритина ($p = 0,03$) (табл. 4).

Корреляционный анализ подтвердил наличие прямых достоверных взаимосвязей темпа прогрессирования фиброза при ХГ с уровнем ферритина ($r = 0,23$; $p = 0,04$). Эти данные частично согласуются с результатами, полученными в других исследованиях, в которых у пациентов с быстро прогрессирующим фиброзом регистрировался достоверно больший уровень сывороточного железа, который прямо коррелировал с темпом прогрессирования фиброза [14].

Таким образом, нарушения обмена железа непосредственно участвуют в патогене-

зе, в том числе в прогрессировании патологии печени при ХДЗП.

Выводы

1. Прогрессирование фиброза в цирроз при ХДЗП взаимосвязано с нарушением обмена железа преимущественно в виде повышения концентрации ферритина.

2. При ХДЗП ферритин является маркером тяжести поражения печени: его уровень умеренно повышен у пациентов с ХГС, максимально повышен при АЦП, при этом повышение уровня ферритина в крови прямо коррелирует с выраженностью синдромов цитолиза и холестаза, а также стадией фиброза печени.

3. Ферритин является маркером скорости развития фиброза печени.

Библиографический список

1. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J of Pathol* 2008; 214: 199–210.
2. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 5 (56): 1171–1180.
3. Мехтиев, С.Н., Степаненко В.В., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Современные представления о фиброзе печени и методах его коррекции. *Фарматека* 2014; 6: 80–87.

4. Павлов Ч.С. Принципы диагностики и подходы к терапии фиброза и цирроза печени. Российский медицинский журнал 2007; 1 (9): 11–15.

5. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264.

6. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. Пермский медицинский журнал 2018; 5 (35): 98–107.

7. Elizabeth C. Theil. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr* 2003; 133(5): 1549–1553.

8. Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Козлов К.В., Шкуро А.В., Лавров А.В. Железо и патогенез хронического гепатита С. Медицинский вестник Северного Кавказа 2009; 2: 11–18.

9. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2009, 45.

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–181.

11. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, metavir, clinivir and dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832.

12. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа 2011; 168.

13. Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Hidenori Toyoda, Takanori Ito, Yasuhiro Sone, Seiji Okuda, Nozomi Tsuji, Yumi Imaiyoshi, Eisuke Yasuda. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology Research* 2015, available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12476>

14. Гусев Д.А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2006; 47.

REFERENCES

1. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J of Pathol* 2008; 214: 199–210.

2. Ellis E.L., Mann D.A. Clinical evidence for the regression of liver fibrosis. *J Hepatol* 2012; 5 (56): 1171–1180.

3. Mekhtiev S.N., Stepanenko V.V., Zinov'eva E.N., Mekhtieva O.A. Modern ideas about liver fibrosis and methods of its correction. *Farmateka* 2014; 6: 80–87 (in Russian).

4. Pavlov Ch. S. Principles of diagnosis and approaches to the treatment of liver fibrosis and cirrhosis. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* 2007; 1 (9): 11–15 (in Russian).

5. EASL-ALEN Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015; 63: 237–264.

6. Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis / cirrhosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 5 (35): 98–107 (in Russian).

7. Elizabeth C. Theil. Ferritin: at the crossroads of iron and oxygen metabolism. *J Nutr* 2003; 133 (5): 1549–1553.

8. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.S., Kozlov K.V., Shkuro A.V., Lavrov A.V. Iron and the pathogenesis of chronic hepatitis C. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* 2009; 2: 11–18 (in Russian).

9. Pavlov Ch.S. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis B and C: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow. 2009, 45 (in Russian).

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 154–181.

11. *Poynard T., Bedossa P., Opolon P.* Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The Obsvirc, metavir, clinivir and dosvirc groups. *Lancet* 1997; 349: 825–832.

12. *Ivashkin, V.T., Pavlov Ch.S.* Hepatic fibrosis. Moscow: GEOTAR-Media 2011: 168 (in Russian).

13. *Toshifumi Tada, Takashi Kumada, Hidenori Toyoda, Takanori Ito, Yasuhiro Sone, Seiji Okuda, Nozomi Tsuji, Yumi Imayoshi, Eisuke Yasuda.* Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in pa-

tients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology Research* 2015, available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.12476>

14. *Gusev D.A.* Chronic hepatitis C: course, prognosis and treatment of patients in military medical institutions: avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva. 2006: 47. (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Материал поступил в редакцию 07.09.2010