

На правах рукописи

Кондратова Мария Александровна

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ,
МУТАЦИИ C282Y И H63D ГЕНА HFE
И ОСОБЕННОСТИ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Куимов Андрей Дмитриевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент **Максимов Владимир Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Солдатова Галина Сергеевна**

(Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, заведующий кафедрой внутренних болезней)

доктор медицинских наук

Гаскина Тамара Константиновна

(Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 1», гастроэнтеролог консультативного отдела, г. Новосибирск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.02 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, тел. (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52, <http://www.ngmu.ru/dissertation/425>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2017 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

В. П. Дробышева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. В последние годы наблюдается заметный рост хронических заболеваний печени различной этиологии. Одним из таких заболеваний с высоким распространением, трудностями ранней диагностики, высокой возможностью прогрессирования патологического процесса является неалкогольная жировая болезнь печени [Маев И. В., 2017; Downey D. C., 1999; McCullough A. J., 2005].

Неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) уделяют большое внимание многие клиницисты, что обусловлено все большей распространенностью и выявлением данной патологии среди населения за последнее десятилетие. Это подтверждается официальными статистическими данными органов здравоохранения и эпидемиологическими исследованиями [Цуканов В. В., Лукичева Э. В., Тонких Ю. Л., 2010; Bellentani S., Scaglioli F., Marino M., 2010; Marcello R. P., Sebastian E. B., Jan S., 2013; Vernon G., Baranova A., Younossi Z. M., 2011]. Часто НАЖБП протекает бессимптомно, что затрудняет эпидемиологические исследования, однако многочисленные данные свидетельствуют, что распространенность НАЖБП значительно больше, чем предполагалось раньше, и является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения [Трухан Д. И., 2012; Musso G. et al., 2011; Lazo M. et al., 2013; Samir P., Frank A. A., 2007; Targher G., Bertolini L., Padovani R., 2010].

Многолетние наблюдения за пациентами с морфологически подтвержденной НАЖБП выявили ее прогрессирование и формирование неалкогольного стеатогепатита у каждого третьего больного, у каждого пятого из них зарегистрированы признаки фиброза с исходом в цирроз печени различной степени выраженности [Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т., 2010; Reynaert H., Geerts A., 2005]. В последние годы НАЖБП рассматривается, как потенциальный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [Vuppalanchi R., Chalasani N., 2009].

Несмотря на то, что НАЖБП становится одним из распространенных заболеваний печени, патогенез ее сложный, многофакторный и полностью не изучен. Поэтому для клиницистов важно определять факторы, обуславливающие развитие стеатоза печени, а также иметь возможность

оценить течение и прогноз заболевания. Важную роль в развитии НАЖБП играют разнообразные расстройства обмена веществ. Основными метаболическими нарушениями в развитие НАЖБП являются расстройства липидного и углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности (ИР) [Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., 2005; Caldwell S. H., Argo C. K., Al-Osaimi A. M., 2006; Kimura Y., Hyogo H., Ishitobi T., 2011; Manchanayake J., Chitturi S., Nolan C., 2011; Rhee E. J., W. Y. Lee, Cho Y. K., 2011]. Важное значение в развитии НАЖБП отводится также нарушению обмена железа [Fargion S., 2001; Kowdley K. V., 2010]. Имеющиеся в литературе немногочисленные сведения о состоянии порфиринового обмена при заболеваниях печени носят разноплановый характер. Расстройства порфиринового обмена диагностированы преимущественно на стадии цирроза печени [Кривошеев А. Б., 2006; Кривошеев А. Б., Кондратова М. А., Кривошеев Б. Н., 2011].

Степень разработанности темы. В настоящее время активно проводятся генетические исследования, целью которых является идентификация генов, ассоциирующихся с увеличением риска развития хронических заболеваний печени [Русакова О. С. и др., 2006; Bataller R., North K., Brenner D., 2003; Powell E. E. et al., 2000; Bonkovsky H. L. et al., 2000; Stickel F., Osterreicher C., 2006]. Изучение роли генетического полиморфизма позволяет провести поиск новых предикторов, играющих роль в формировании метаболических поражений печени. К настоящему времени установлены полиморфизмы отдельных нуклеотидов, при изучении которых возможно выявление генов-кандидатов, позволяющих предположить не только развитие определённой патологии, но и её вероятное течение и прогрессирование [Banks R., 2000; Bulaj Z. J., Phillips S., Ajioka R. S., 2000]. При хронических заболеваниях печени полиморфизм различных генов изучался при алкогольном циррозе печени [Русакова О. С. и др., 2006], вирусном гепатите [Гончарова И. А. и др., 2004], наследственном гемохроматозе [Михайлова С. В., 2010]. Целенаправленно частоты аллелей C282Y и H63D гена HFE изучали при вирусном гепатите С и алкогольных поражениях печени, при которых оценивалась ассоциация с синдромом перегрузки железа [Кулагина Е. А. и др., 2009]. Обнаружены ассоциации аллеля C282Y при НАЖБП на стадии цирроза печени [Nelson J.,

Bhattacharya R., Lindor K., 2007]. Имеются сообщения, что до 73 % больных поздней кожной порфирией (ПКП) являются гетеро- или гомозиготными носителями мутаций в гене идиопатического гемохроматоза HFE, в том числе 42 % – мутации C282Y и 31 % – мутации H63D [Brady J. J. et al., 2000; Poblete-Gutierrez P. et al., 2006]. Повышенная частота этих мутаций при ПКП рассматривается как один из факторов, предрасполагающих к развитию гиперсидеринемии и оценивается как одно из совокупных условий, провоцирующих манифестацию болезни [Bulaj Z. J., Phillips S., Ajioka R. S., 2000; Bonkovsky H. et al., 1998]. Вместе с тем известны и неспецифические нарушения метаболизма порфиринов в виде повышения содержания предшественников порфиринов – δ -аминолевулиновой кислоты (АЛК) и порфибилиногена (ПБГ), а также вторичной копропорфирурии (ВКПУ), которые регистрируются при хронических заболеваниях печени, в том числе и при НАЖБП [Гмыза О. А., 2013; Кривошеев Б. Н., Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., 2014; Кривошеев А. Б. и др., 2008]. Обнаружено негативное влияние неспецифических нарушений порфиринового обмена на течение и прогноз хронических заболеваний печени [Кривошеев А. Б., 2006]. Ввиду социальной значимости НАЖБП нам представляется актуальным дальнейшее изучение проблемы НАЖБП с генетических позиций. В научной литературе имеются единичные сведения по изучению особенностей клинической картины заболевания, липидного, углеводного, порфиринового обмена, показателей обмена железа [Гмыза О. А., 2013], а также на фоне носительства мутантных аллелей C282Y и H63D гена HFE [De Aluvis N. M. W., Day C. P., 2008].

Цель исследования. Определить частоту носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE при НАЖБП в сравнении с лицами общей популяции и выявить особенности в обмене показателей железа, липидов, порфиринов и углеводов, установить возможные ассоциации между ними.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту мутаций 282Y и 63D гена HFE в группе с неалкогольной жировой болезнью печени и контрольной популяционной группой.

2. Оценить предрасположенность к нарушениям обмена железа, липидов, порфиринов, углеводов на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D

гена HFE.

3. Определить особенности метаболических расстройств при неалкогольной жировой болезни печени на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE.

Научная новизна. Впервые установлено, что у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени нарушения в обмене железа преимущественно регистрируются на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые показано, что более выраженные нарушения порфиринового обмена преимущественно регистрируются у пациентов с мутациями в гене HFE. В структуре латентных и/или неклассифицированных нарушений порфиринового обмена впервые верифицирован биохимический синдром уропорфирурии и комбинированные нарушения. Впервые в результате проведенной комплексной оценки состояния порфиринового обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени констатировано, что наиболее информативным является определение экскреторного профиля показателей порфиринового обмена: предшественников порфиринов (аминолевулиновая кислота и порфобилиноген) и фракций порфиринов (уропорфирин и копропорфирин). Каждый вариант расстройств имеет качественные и количественные изменения. Показано, что расстройства липидного обмена выявлены у всех обследованных пациентов и не зависят от наличия мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE. Впервые установлено, что инсулинорезистентность и гиперинсулинизм более выражены у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени на фоне мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE. Впервые выявлено наличие взаимосвязи инсулинорезистентности, нарушений порфиринового обмена и носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявление носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени позволяет выделить группы пациентов с повышенным риском развития нарушений обмена железа. В результате проведенного исследования выявлена высокая частота нарушений порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени. В оценке состояния порфиринового обмена наиболее информативным является

определение экскреторного профиля. Это позволяет регистрировать расстройства на уровне как предшественников порфиринов (аминилевулиновая кислота и порфобилиноген), так и на уровне фракционных расстройств (повышение экскреции фракций уропорфирина, копропорфирина и нарушения их соотношения). Тестирование на наличие мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE дает возможность регистрировать данные нарушения на ранних стадиях заболевания. Доказанная ассоциация носительства аллелей 282Y и 63D гена HFE с инсулинорезистентностью позволяет выделить группы пациентов для профилактики формирования неалкогольной жировой болезнью печени.

Методология и методы диссертационного исследования. Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины. Основой методологии диссертационной работы стали данные ранее проведенных российских и зарубежных исследований и последовательное применение методов научного познания. В ходе работы были применены клинические методы исследования (осмотр, антропометрия, функциональные исследования), лабораторные (оценка показателей липидного, углеводного, порфиринового, обмена железа). Тестирование на наличие мутантных аллелей 282Y и 63D и стандартные статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Мутантные аллели 282Y и 63D гена HFE обнаружены у 32,1 % пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, а у лиц в общей популяции – в 33,9 % случаев.

2. Неалкогольная жировая болезнь печени часто сопровождается нарушениями порфиринового обмена, особенно на фоне носительства мутантных аллелей 282Y и 63D гена HFE (80,3 % случаев), а степень выраженности нарушений существенно выше, чем у пациентов без мутаций.

3. Степень выраженности инсулинорезистентности выше у пациентов с мутациями гена HFE

4. Нарушения в обмене железа при наличии мутаций гена HFE имеют качественные и количественные отличия.

Степень достоверности. Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, использованием апробированных лабораторных и инструментальных методов,

сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных, а также достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения. Основная группа пациентов с НАЖБП состояла из 112 больных, группа сравнения (группа здоровых добровольцев 342 человека) включена в исследование на основании анализа случайной выборки жителей г. Новосибирска, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 14-м Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 2012), на 18-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2012), на 39-й сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии (Москва, 2013), на 15-м Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2013» (Санкт-Петербург, 2013), на 22-й Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016), на 21-м Международном конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2016), на 18-м Международном Славяно-Балтийском форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 2016), на 23-й объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2017).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета «Проблемы кардиосоматической патологии в клинике внутренних болезней» (номер государственной регистрации 01201175649).

Внедрение результатов исследования в практику. Методы исследования показателей порфиринового обмена и результаты оценки полиморфизма аллелей C282Y и H63D гена HFE внедрены в работу терапевтических отделений Городской клинической больницы № 1 (г. Новосибирск). Материалы диссертации используются в лекционном курсе и

практических занятиях на кафедре факультетской терапии Новосибирского государственного медицинского университета, в работе областной школы врачей-гериатров.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 работ, из них 7 статей в журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала, приложений. Полученные результаты проиллюстрированы 6 рисунками и 9 таблицами. Список литературы представлен 219 источниками (74 отечественных и 145 зарубежных).

Личный вклад автора. Вклад автора состоял в отборе больных для исследования по критериям включения и исключения, в обследовании больных и наборе клинического первичного материала, в подготовке материала для биохимического исследования, в формировании базы данных, их обработке, обобщении и статистическом анализе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа – результат исследований по научной теме «Проблемы кардиосоматической патологии в клинике внутренних болезней», разрабатываемой на кафедре факультетской терапии Новосибирского государственного медицинского университета в рамках программы совместных научно-исследовательских работ с Научно-исследовательским институтом терапии и профилактической медицины – филиалом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН). Исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 6 от 16.10.2014 года). В исследование включено 454 человека на клинических базах Новосибирского государственного медицинского университета, расположенных на территории Городской клинической больницы № 1

г. Новосибирска, и НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие до начала обследования. В соответствии с целью и поставленными задачами была сформирована основная группа пациентов с НАЖБП, которая состояла из 112 больных. На основании анализа случайной выборки жителей г. Новосибирска (группа здоровых добровольцев), постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона, была сформирована группа сравнения из 342 человек, обследованных в рамках программы «MONICA». Пациенты основной и добровольцы группы сравнения были лицами европейской расы. На следующем этапе исследования проводили определение генотипов HFE по полиморфным аллелям C282Y и H63D у больных НАЖБП и сопоставляли с результатами, полученными в группе сравнения. Далее у пациентов НАЖБП оценивали состояние функции печени, углеводного, липидного, порфиринового и обмена железа. Независимо от наличия или отсутствия полиморфизма аллелей C282Y и H63D гена HFE у пациентов НАЖБП проведен сравнительный и корреляционный анализ полученных результатов между выделенными группами.

Дизайн исследования – одномоментное сравнительное исследование в параллельных группах

Характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Группа сравнения (популяционная) сформирована на основе случайной выборки жителей г. Новосибирска из здоровых добровольцев, постоянно проживающих в Новосибирске (подобрана по возрасту в соотношении примерно 1 : 3 – 1 случай : 3 контроль). В группу включено 342 человека, обследованных в рамках программы «MONICA», которые были прогенотипированы в лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН на наличие и/или отсутствие аллелей C282Y и H63D гена HFE. Образцы ДНК и сведения о лицах группы сравнения были предоставлены НИИТПМ – филиалом ИЦиГ СО РАН.

Характеристика лиц группы сравнения (популяционная). Все обследованные были лицами европейской расы. Возраст добровольцев колебался в широких пределах (от 25 до 78 лет), средний возраст в целом по

группе составил $(49,3 \pm 0,9)$ года. Среди включенных в группу сравнения мужчин было 181 человек (52,9 %), средний возраст $(47,9 \pm 0,9)$ года и женщин – 161 человек (47,1 %), средний возраст $(50,6 \pm 0,9)$ года. Распределение лиц популяционной группы по возрастным категориям было следующим: от 25 до 30 лет – 16 человек (4,7 %), от 31 до 50 лет – 162 человека (47,4 %), от 51 до 60 лет – 110 человек (32,1 %), старше 60 лет – 54 человека (15,8 %). Таким образом, большинство лиц в популяционной группе, как и в основной, также были в возрастной категории от 30 до 60 лет (272 человека, 79,5 %).

Методы исследования показателей липидного, углеводного обмена и показателей обмена железа. Все больные обследованы общепринятыми клиническими, клинико-лабораторными и биохимическими методами исследований, которые позволяют оценить функцию органов и систем организма.

С помощью анализаторов Beckman Coulter (США) определяли активность аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) трансаминаз, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание общего билирубина и его фракций (конъюгированной и неконъюгированной), общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ).

Для оценки оптимальных значений липидных параметров в плазме крови были использованы Российские рекомендации (5-й пересмотр) «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», разработанные Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов. За нормальный уровень ОХС принимали значения менее 5,0 ммоль/л, умеренно повышенный – от 5,0 до 5,9 ммоль/л, высокий – 6,0 ммоль/л и более. Согласно рекомендациям, оптимальным уровнем ОХС считали значения менее 5,0 ммоль/л.

Определяли показатели липидного спектра:

1) холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – целевое значение выше 1,15 ммоль/л;

2) содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по формуле: $ТГ/5$ (целевое значение менее 0,34 ммоль/л);

3) содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП)

рассчитывали по формуле Фридвальда.

Состояние углеводного обмена у всех пациентов оценивали по уровню глюкозы капиллярной крови натощак с помощью моноглюкозоанализатора «Biosen 5030» (Германия) и исследовали в динамике. Дополнительно у части больных (47 человек) проводили стандартный тест толерантности к глюкозе (СТТГ) по общепринятой методике. Полученные данные оценивали с учётом рекомендаций Комитета экспертов ВОЗ по классификации СД 1999 года и диагностическим критериям СД в модификации 2011 года [15]. Уровень глюкозы венозной и/или капиллярной крови натощак от 3,3 до 5,5 ммоль/л считали нормальным.

Определяли иммунореактивный инсулин (ИРИ) с помощью тест-системы «Immulite» (США). Гиперинсулинемия натощак констатировалась при уровне ИРИ выше 18 мкМЕ/мл.

Рассчитывали индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment (НОМА-IR) – метод оценки чувствительности к инсулину и его секреции. Чем выше значения НОМА-IR, тем ниже чувствительность к инсулину и выше инсулинорезистентность (ИР).

Железо сыворотки крови определяли ортотолуидиновым методом по Г. Баркану и Б. Уолкеру. Дополнительно у части больных для более углублённого обследования, в зависимости от характера полученных первоначально клинико-лабораторных данных, определяли ферритин, железосвязывающую способность сыворотки крови по В. Т. Каравай, рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом.

Исследование показателей порфиринового обмена. Для определения порфиринового обмена у пациентов, включенных в исследование, определяли фракции порфиринов и их предшественников по стандартным методикам. Наиболее информативным является определение экскреторного профиля показателей порфиринового обмена, в ходе которого выявляется больший спектр расстройств. На первом этапе проводились исследования мочи на наличие избытка предшественников: δ -аминолевулиновой кислоты (δ -АЛК) и порфобилиногена (ПБГ), их определяли методом хроматографии-спектрофотометрии с помощью тест-набора «BioSystems» (Испания).

Методики клинико-молекулярного исследования. Генотипирование

выполняли в лаборатории молекулярной генетики в НИИТПМ – филиале ИЦиГ СО РАН (зав. лаб. – в. н. с., д. м. н. Максимов В. Н.).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящей работе анализируются и обобщаются результаты целенаправленного молекулярно-генетического обследования у 454 человек, в ходе которого оценивали частоту мутаций аллелей C282Y и H63D гена HFE у пациентов с НАЖБП и сравнивали с результатами, полученными при обследовании у лиц общей популяции.

Результаты проведённого клинического исследования позволили констатировать, что мутации C282Y и H63D гена HFE у пациентов с НАЖБП и у лиц общей популяции регистрируются с одинаковой частотой в 32,1 % и 33,9 % случаев соответственно. В обеих группах чаще регистрировалось носительство мутантного аллеля 63D в 26,8 % и 28,1 % случаев соответственно. Зарегистрированы различия по гендерному признаку. В частности, мутантный аллель 63D в основной группе несколько чаще регистрировался у женщин, тогда как в группе сравнения – у мужчин. Напротив, мутация C282Y в группе сравнения обнаруживалась с одинаковой частотой у мужчин и женщин, а в основной группе – преимущественно у мужчин. Полученные результаты позволяют предположить, что наличие мутации гена HFE не является первопричиной и ведущим патогенетическим механизмом формирования НАЖБП, но может оказывать заметное влияние на обменные процессы.

Наиболее заметными обменными нарушениями, ассоциированными с мутациями гена HFE, оказались расстройства обмена порфиринов, выявленные у 77 (68,8 %) больных НАЖБП. Нарушения оказались очень вариабельными

Сравнительный анализ обнаруженных нарушений порфиринового обмена у больных с выявленными мутациями 282Y и 63D в гене HFE и без такового не позволил обнаружить принципиальных различий в качественных характеристиках. У пациентов регистрировались идентичные нарушения порфиринового обмена. Вместе с тем, у больных с имеющимися мутациями аллелей 282Y и 63D в гене HFE частота регистрации нарушений в обмене порфиринов обнаруживалась в 80,6 % случаев и степень их выраженности была достоверно выше ($p < 0,05-0,001$).

Расстройства липидного обмена при НАЖБП являются одним из

кардинальных признаков заболевания [82]. У всех пациентов были зарегистрированы идентичные нарушения липидного обмена.

Расстройства в обмене железа в отличие от нарушений обмена липидов, углеводов, порфиринов обнаруживались заметно реже, всего у 15 пациентов (в 21,4 % случаев). Сравнительный анализ обнаруженных нарушений у больных с выявленными мутациями С282У и Н63D в гене HFE и без таковых позволил обнаружить принципиальные различия как в количественных, так и в качественных характеристиках показателей обмена железа. Только у пациентов с имеющимися мутациями С282У и Н63D в гене HFE были обнаружены признаки синдрома хронической перегрузки железом.

Обнаружены также заметные отклонения в уровне фермента ГГТП, что свидетельствует о нарушении функции печени. Причем преимущественно и более значимо у пациентов с мутациями в гене HFE.

Таким образом, проведенное исследование позволяет выделить ряд закономерностей:

- во-первых, мутантные аллели 282У и 63D гена HFE у больных НАЖБП и у лиц общей популяции встречаются с одинаковой частотой, поэтому можно предположить, что наличие данных мутаций не является причиной формирования НАЖБП;

- во-вторых, неклассифицированные расстройства порфиринового обмена зарегистрированы у большинства обследованных больных – 77 человек (68,8 % случаев); нарушения были вариабельны и складывались из различных биохимических признаков, впервые верифицированы биохимический синдром уропорфирурии и комбинированные нарушения;

- в-третьих, у пациентов НАЖБП с мутациями в гене HFE нарушения порфиринового обмена не имели качественных различий, но регистрировались значительно чаще – в 80,3 % случаев;

- в-четвертых, у пациентов с мутациями в гене HFE расстройства углеводного и липидного обмена были более значимы, нарушения в обмене железа имели качественные и количественные особенности;

- в-пятых, метаболические нарушения при НАЖБП носят ассоциированный характер, при этом у большинства больных регистрируется одновременно нарушения в обмене липидов, углеводов и порфиринов.

ВЫВОДЫ

1. Неклассифицированные расстройства порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени регистрируются у большинства больных (68,8 %) в виде 5 биохимических синдромов, из которых синдром уропорфиринарии и комбинированные нарушения диагностированы впервые.

2. Нарушения порфиринового обмена у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени при наличии мутаций гена HFE не имели качественных отличий, но оказались количественно более выраженными.

3. Расстройства в обмене железа у пациентов неалкогольной жировой болезнью печени при наличии мутаций гена HFE характеризовались качественными и количественными изменениями.

4. Нарушения в обмене липидов обнаружены у всех пациентов неалкогольной жировой болезнью печени, независимо от наличия мутаций гена HFE.

5. Расстройства углеводного обмена зарегистрированы у большинства больных (65,2 % случаев). У носителей мутаций гена HFE инсулинорезистентность заметно выше.

6. Отсутствуют различия в частоте мутаций C282Y и H63D гена HFE у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и у лиц из общей популяции – 32,1 % и 33,9 % соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов неалкогольной жировой болезнью печени при наличии мутаций C282Y и H63D гена HFE может наблюдаться высокая активность фермента гаммаглутамилтранспептидазы, что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике алкогольного поражения печени.

2. Наличие полиморфизма гена HFE свидетельствует о нарушениях в обмене железа и формировании синдрома хронической перегрузки железом.

У пациентов с неалкогольной болезнью печени необходимо исследовать весь спектр показателей железа, особенно ферритин. Обнаружение нарушений в обмене железа указывает на высокую вероятность наличия мутаций в гене HFE.

3. У большинства пациентов неалкогольной жировой болезнью печени диагностируются неклассифицированные расстройства порфиринового обмена, особенно на фоне носительства мутаций в гене HFE.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аллели 282Y и 63D гена HFE и предрасположенность к синдрому хронической перегрузки железом и нарушению порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Архивъ внутренней медицины.** – 2012. – № 4 (6). – С. 55–59.
2. Аллели C282Y и H63D гена HFE, инсулинорезистентность и предрасположенность к нарушению порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2015. – № 3 (115). – С. 39–44.
3. Гендерные особенности неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с метаболическим синдромом / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Атеросклероз.** – 2016. – Т. 12. – № 2. – С. 25–30.
4. Неалкогольная жировая болезнь печени у пожилых / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – Вып. 133. – № 9. – С. 27–31.
5. Особенности нарушений липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Сибирское медицинское обозрение.** – 2016. – № 4. – С. 48–57.
6. Возрастные и гендерные особенности неалкогольной жировой болезни печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2017. – Т. 37. – № 1. – С. 48–54.
7. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // **Терапевтический архив.** – 2017. – Т. 89, № 2. – С. 45–51.
8. Обмен порфиринов у женщин с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне метаболического синдрома / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии : тезисы 40-й научной сессии ЦНИИГ. – М., 2014. – С. 059.
9. Кривошеев, А. Б. Сравнительная характеристика клинических

проявлений и обменных нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени / А.Б.Кривошеев, **М. А. Кондратова**, Т. А. Тугулева // Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии : тезисы 40-й научной сессии ЦНИИГ. – М., 2014. – С. 060.

10. Неалкогольная жировая болезнь печени: особенности клинических проявлений и обменных нарушений у мужчин и женщин / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Санкт-Петербург-Гастро-2014 : материалы 16-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 105 (5). – С. 62.

11. Полиморфизм аллелей C282Y, H63D гена HFE и предрасположенность к синдрому хронической перегрузки железом в формировании нарушений порфиринового обмена при неалкогольной жировой болезни печени / / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Расширяя границы : материалы 41-й научной сессии ЦНИИГ. – 2015. – С. 23В.

12. Сравнительная характеристика клинических проявлений и обменных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени у больных пожилого возраста / / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Расширяя границы : материалы 41-й научной сессии ЦНИИГ. – 2015. – С. 22В.

13. Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных пожилого возраста / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Тезисы 15-го юбилейного съезда НОГР и 17-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2015» : // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 95.

14. Ассоциация биохимических расстройств с мутациями в гене HFE у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 1. – Приложение № 47. – С. 33.

15. Биохимические расстройства, ассоциированные с C282Y и H63D гена HFE при неалкогольной жировой болезни печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Принципы доказательной медицины в клиническую практику : сборник тезисов 42-й научной сессии ЦНИИГ. –

М., 2016. – С. 26.

16. Биохимические расстройства и полиморфизм гена HFE при неалкогольной жировой болезни печени // А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Санкт-Петербург – Гастро-2016 : материалы 18-го Международного Славяно-Балтийского форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – С. М17.

17. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // От традиций к инновациям : 43-я научная сессия ЦНИИГ. – М., 2017. – С. 30.

18. Неалкогольная жировая болезнь печени у лиц разных возрастных категорий / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // От традиций к инновациям : 43-я научная сессия ЦНИИГ. – М., 2017. – С. 29–30.

19. Частота полиморфизма гена HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени и у лиц общей популяции / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Санкт-Петербург – Гастро-2017 : материалы 19-го Международного Славяно-Балтийского форума // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 84.

20. Полиморфизм гена HFE у больных неалкогольной жировой болезнью печени и у лиц общей популяции. Особенности метаболических нарушений / А. Б. Кривошеев [и др.; в том числе **М. А. Кондратова**] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 5. – Приложение № 50. – Реф. 203. – С. 57.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

δ-АЛК	- δ-аминолевулиновая кислота
АлАТ	- аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	- аспарагиновая аминотрансфераза
ВКПУ	- вторичная копропорфиринурия
ГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
НАЖБП	- неалкогольная жировая болезнь печени
ОХС	- общий холестерин
ПБГ	- порфибилиноген
ПКП	- поздняя кожная порфирия
СД	- сахарный диабет
ТГ	- триглицериды