

УДК:616.36-002-022.6:577.115.3:577.125.36

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ ПОЛІЕНОВИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ ТА ЕЙКОЗАНОЇДІВ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ В ТА ЙОГО НАСЛІДКИ

В.М. Козько¹, О.М. Винокурова¹, Г.О. Соломенник¹, О.І. Могиленець¹,
С.І. Заблоцька², М.С. Мелікідзе²

¹Харківський національний медичний університет

²Обласна клінічна інфекційна лікарня, м. Харків

Ключові слова: гепатит В, полієнові жирні кислоти, простагландини.

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ПОЛИЕНОВЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И ЭЙКОЗАНОИДОВ У БОЛЬНЫХ ПРИ ГЕПАТИТЕ В И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯХ

В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, А.О. Соломенник, Е.И. Могиленец,
С.И. Заблоцкая, М.С. Меликидзе

Изучена динамика содержания полиеновых жирных кислот и простагландинов у больных гепатитом В, при рецидиве заболевания и хронизации процесса. Выявлены показатели, которые могут быть использованы как дополнительные диагностические критерии рецидива заболевания и хронизации процесса.

Ключевые слова: гепатит В, полиеновые жирные кислоты, простагландины.

EXCHANGE OF POLYENOIC FATTY ACIDS AND EYKOZANOIDS IN PATIENTS WITH HEPATITIS B AND ITS CONSEQUENCES

V.M. Kozko, O.M. Vinokurova, G.O. Solomennyk, O.I. Mohylenets, S.I. Zablotska,
M.S. Melikidze

Dynamics of polyenoic fatty acids and prostaglandins contents in patients with hepatitis B and cases of recurrence and chronization of a disease have been studied. Indicators that may be used as additional diagnostic criteria of disease recurrence and chronization of the process have been identified.

Key words: hepatitis B, polyenoic fatty acids, prostaglandins.

Вступ. В сучасних умовах вивчення ліпідного обміну при вірусних захворюваннях печінки представляє значний інтерес [1]. Із показників ліпідного обміну важливу роль мають полієнові жирні кислоти. Висока метаболічна активність поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), їх участь у структурно-функціональних взаємодіях біомембран визначають важливість вивчення цього класу ліпідів при патологічних станах печінки. Поліненасичені жирні кислоти регулюють активність фосфоліпаз, іонних каналів, АТФ-аз, протеїнаказ, модулюють фосфоінозидний цикл, перенесення гормональної інформації, транскрипцію генів; вони є основним субстратом ліпідної пероксидації; здатні індукувати загибель ракових клітин за механізмом апоптозу [2], виявляють потужну протизапальну дію. Особливе значення мають лінолева та ліноленова жирні кислоти, які не можуть бути синтезовані в організмі та є есенціальними. Есенціальні жирні кислоти входять до складу клітинних мембран, ефірів холестерину, біля 70% ліноленової кислоти входить до фосфатидилхоліну, який є есенціальним фосфоліпідом. Добова потреба організму в них – 3-9 мг. Їх головне джерело – риба жирних сортів, рослинні масла, які обмежені у вживанні всім хворим з гострими вірусними гепатитами (стіл № 5) на весь термін перебування в стаціонарі та в період реконвалесценції, не менш 3 – 6 місяців після виписки. Нам здалося доцільним дослідити зміни есенціальних жирних кислот як при гострому процесі, так і при його наслідках з огляду

на сучасні уявлення про несприятливий прогноз рецидивів. Окрім того, є дані [3], що застосування есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хворих з хронічними вірусними гепатитами підвищує імовірність відповіді на терапію α -інтерфероном, знижує відсоток рецидивів після закінчення протівірусної терапії.

ПНЖК служать попередниками синтезу в клітинах біологічно активних ейкозаноїдів. Перетворення ПНЖК йде циклооксигеназним шляхом з утворенням простагландинів (P_g) та тромбоксанів або за ліпооксигеназним з утворенням лейкотрієнів та інших біоактивних сполук. P_g є модуляторами запалення, беруть участь в усіх етапах його реалізації, починаючи з ранніх судинних реакцій та закінчуючи процесами колагено-виникнення; впливають на імуногенез та виконують функції ланцюга зв'язку між ним та неспецифічною резистентністю організму. P_g здатні регулювати перебіг імунологічних реакцій: гіперчутливості негайного типу, утворення антитіл класу IgE, клітинного імунітету, синтезу імуноглобулінів, проліферації лімфоїдної тканини та міграції клітин. Тому нам здалося цікавим комплексно дослідити зміни цих показників ліпідного обміну, враховуючи, що гепатит В є імуноопосередкованою інфекцією. Слабкий імунний захист свідчить за прогресивний перебіг інфекційного процесу, що є однією з причин трансформації гострого гепатиту В в хронічний. Біосинтез переважною більшістю клітин (особливо клітинами системи мононуклеарних фагоцитів та, за деякими да-

ними [4], гепатоцитами), а також універсальність дії ейкозаноїдів визначає їх участь практично на всіх етапах розвитку гепатиту, переходу його в хронічну форму [5] й подальше прогресування з наслідками у вигляді цирозу печінки. Тому дослідження можливості використання показників ліпідного обміну як прогностичних критеріїв несприятливих наслідків гострого гепатиту В є актуальним.

Метою нашого дослідження було вивчення показників полієнових жирних кислот та ейкозаноїдів у сироватці крові хворих на гострий гепатит В, при рецидиві хвороби та хронізації процесу.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходився 51 хворий з гострою формою гепатиту В, у т.ч. 24 пацієнти з рецидивом хвороби, та 4 хворих з хронічною формою гепатиту В. Серед обстежених переважали чоловіки (58,82%); середній вік хворих – $32,74 \pm 8,95$ років. Діагноз підтверджували наявністю в сироватці крові HBsAg та інших серологічних маркерів гепатиту В, виявлених методом імуноферментного аналізу, та DNA HBV – за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Для визначення складу жирних кислот (ЖК) та простагландинів у сироватці крові хворих був використаний метод газорідинної хроматографії.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на гепатит В суттєво змінюється обмін полієнових жирних кислот. Так, у розпалі хвороби було виявлено вірогідне зниження рівня лінолевої кислоти ($20,92 \pm 1,81$ мкг/мл),

в порівнянні з показниками у здорових осіб ($40,75 \pm 3,80$ мкг/мл); при рецидиві хвороби цей показник мав тенденцію до ще більшого зменшення. При хронізації процесу тенденція щодо зниження даного показника зберігалась ($12,30 \pm 3,80$ мкг/мл) – рівень лінолевої кислоти ($C_{18:2}$) у даній категорії хворих був вірогідно меншим, ніж у період розпалу хвороби та в осіб контрольної групи (табл.1).

При дослідженні вмісту лінолевої кислоти ($C_{18:3}$) у сироватці крові хворих спостерігалось вірогідне її зменшення при рецидиві хвороби ($0,26 \pm 0,02$ мкг/мл), порівняно з даними, отриманими у розпалі гострого гепатиту В ($2,37 \pm 0,82$ мкг/мл). При хронізації процесу показники лінолевої кислоти також були вірогідно меншими ($0,47 \pm 0,19$ мкг/мл), ніж у період розпалу гострого гепатиту.

При визначенні вмісту ейкозатрієнової кислоти ($C_{20:3}$) у період розпалу хвороби було виявлено вірогідне зниження її рівня ($1,87 \pm 0,37$ мкг/мл; $p < 0,05$), порівняно з показниками здорових осіб ($3,75 \pm 1,17$ мкг/мл); при рецидиві хвороби цей показник мав тенденцію до ще більшого зниження та залишався вірогідно меншим по відношенню до показників контрольної групи. При хронізації процесу тенденція щодо зниження даного показника зберігалась: методом газорідинної хроматографії визначалися лише сліди ейкозатрієнової кислоти.

При дослідженні сироватки крові хворих у період розпалу гострого гепатиту В встановлено вірогідне зменшення рівня арахідонової ($C_{20:4}$) кислоти

Показники жирних кислот та простагландинів у хворих на гепатит В

Показники		Розпал гострого гепатиту В (n=51)	Рецидив гепатиту В (n=24)	Хронізація гепатиту В (n=4)	Здорові особи (n=30)
ЖК (мкг/мл)	C18:2	20,92±1,81*	14,70±3,50*	12,30±3,80* ²	40,75±3,80
	C18:3	2,37±0,820	0,26±0,02	0,47±0,19 ²	1,30±0,60
	C20:3	1,87±0,370	0,70±0,05*	Сліди	3,75±1,17
	C20:4	7,39±0,70*	5,10±1,53*	5,50±1,45*	12,40±2,10
Pг (пг/мл)	TxB2	5,97±1,16*	7,26±1,53*	11,60±2,30* ²	2,64±0,70
	PgF1 α	17,40±3,720*	2,16±0,19*	2,50±0,24* ²	1,08±0,29
	PgE1	38,97±8,280	9,26±1,99*	16,01±4,09 ²	21,07±5,50
	PgI2	13,01±3,050	1,56±0,92*	2,00±0,32* ²	6,96±2,20
	PgE2	Сліди	124,01±18,60.*	303,00±20,86*	4,43±1,62

Примітки:

- *- різниця вірогідна ($P < 0,05$), у порівнянні з групою здорових осіб;
- ⁰ - вірогідність різниці показників у розпалі та при рецидиві гострого гепатиту В ($P < 0,05$);
- - вірогідність різниці показників при рецидиві та при хронізації гепатиту В ($P < 0,05$);
- ² - вірогідність різниці показників у період розпалу гострого гепатиту В та при хронізації ($P < 0,05$)

(7,39±0,70 мкг/мл), яке продовжувало залишатися зниженим і при рецидиві гепатиту В (5,10±1,53 мкг/мл; $p < 0,05$) і при хронізації процесу (5,50±1,45 мкг/мл), порівняно з даними, отриманими при обстеженні здорових осіб.

Отже, виявлено зменшення вмісту поліненасичених жирних кислот в сироватці крові хворих на гепатит В у розпалі хвороби. Не виключено, що зафіксоване зниження вмісту ЖК при рецидиві хвороби відбувається через виснаження системи їх синтезу.

Встановлено, що в розпалі хвороби у пацієнтів з гострим гепатитом В підвищувався рівень продукції ейкозаноїдів, а це свідчить про активацію циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. Так, у цей час рівень PгF_{1 α} (вазоконстрик-

торної дії) вірогідно підвищувався (17,40±3,72 пг/мл). При рецидиві хвороби та хронізації процесу його вміст хоч і зменшувався, але залишався вірогідно вищим, щодо контрольних значень. Можна припустити, що це пов'язано з особливостями імунної відповіді при гепатиті В, бо простагландини є важливими модуляторами клітинного та гуморального імунітету.

Рівень TxB₂ (біологічний антагоніст PгI₂, вазоконстриктор) підвищувався (5,97±1,16 пг/мл, $P < 0,05$) у розпалі хвороби. Він залишався вищим і при рецидиві гострого гепатиту, і при хронізації процесу (порівняно із особами контрольної групи). Можливо, що це пов'язано із його протизапальними властивостями, а також участю у синтезі антитіл.

Вміст 6-keto-PgF_{1α} (метаболіт простагландину I₂, вазодилітатор) у розпалі хвороби зростав (13,01±3,05 пг/мл) – це, певно, відповідає потребі в його захисному ефекті, бо PgI₂ сприяє зберіганню фагоцитарної активності клітин Купфера та ультраструктури печінкової тканини. Він стабілізує мембрани лізосом та збільшує внутрішній печінковий кровотік, що пояснюється здатністю захищати плазматичні мембрани та зберігати функції мітохондрій регуляцією гомеостазу внутрішньоклітинного Ca²⁺; не виключається також і нормалізуюча, опосередкована через активацію синтезу цАМФ, дія PgI₂ на процеси глікогенолізу, гліколізу, глікогенезу, синтезу глікогена, метаболізму ліпідів та активність транспортних Ca²⁺, Na–АТФаз безпосередньо в самій печінці.

Рівень PgE₁ підвищувався у розпалі хвороби (38,97±8,28 пг/мл). Це пояснюється тим, що PgE₁ є модулятором запалення і приймає участь практично в усіх стадіях його реалізації. Здатність клітин до його адекватного вироблення у більшості випадків визначає характер перебігу першої стадії розвитку запального процесу – альтеративної (фаза цитолізу). Простагландини класу Е захищають гепатоцити від пошкодження (гепатопротекторний ефект Pg), що зв'язують з пригніченням вивільнення цитотоксичного фактору. При рецидиві хвороби його рівень вірогідно знижувався, порівняно із розпалом хвороби й показниками контрольної групи (9,26±1,99 пг/мл). У зв'язку з цим важливо відмітити, що Pg класу Е відіграють важливу роль в імуногенезі.

При рецидиві хвороби виявлено значне зростання концентрації PgE₂ – у розпалі захворювання визначалися лише його сліди; крім того, спостерігалася тенденція до зниження вмісту PgE₁ в сполученні з підвищенням PgE₂. Щодо збільшення вмісту PgE₂ (124,01±18,60 пг/мл) при рецидивах гепатиту В, то треба враховувати, що PgE₂ у великих кількостях поглинається лімфоцитами та інгібує антитілозалежну цитотоксичність клітин-кілерів; при надлишку PgE₂ у сполученні з дефіцитом PgE₁ можлива активація В-лімфоцитів, що може привести до фіброзу печінки. Це підтверджує припущення про несприятливий прогноз рецидивів з огляду на сучасні уявлення щодо перебудови метаболічних процесів печінки у напрямку активації фіброгенезу як основи розвитку хронічного гепатиту. Згідно сучасним уявленням [6] імовірність та швидкість прогресування тяжких ускладнень при хронічних вірусних гепатитах коливається в широких межах і залежить не тільки від ефективності терапії, але і від імунного статусу пацієнта, компенсаторних та регенеруючих функцій печінки.

Висновки.

1. Вірогідне підвищення рівня PgE₂ на тлі зниження вмісту PgE₁ можна використовувати як додатковий показник, що свідчить про розвиток рецидиву гострого гепатиту В.

2. Вірогідне зменшення рівня лінолевої і арахідонової кислот у розпалі хвороби (порівняно із показниками у контрольній групі), яке зберігається при рецидиві захворювання, є несприятливим показником щодо хронізації процесу.

Література

1. Гурницкая М.В. Состояние липидного обмена при хронических вирусных заболеваниях печени. – Дисс...докт.мед.наук. – Астрахань,2006. – 153с.
2. Das V.N. Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis // Prostagland., leukotrienes and essent. fatty acids. – 1999. – V.161. – №3. – P. 157-163.
3. Крамарев С.А. Современные гепатопротекторы в гепатологии // Дитячий лікар. – 2011. – №1. – С.5-9.
4. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. Харьков: Блиц-Информ. – 1999. – С.60-62.
5. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивков // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2009. – №2. – С.3-10.
6. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – №1. – С.41-45.