

DOI: 10.21802/gmj.2016.4.10

УДК: 612.397.23:616.211-006.5

Кошель І.В.

**Рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації у хворих на аспіриносочіюваний поліпозний риносинусит**Івано-Франківський національний медичний університет  
ivannakoshel@gmail.com

**Резюме.** Принципова позиція патогенезу аспіриносочіюваного поліпозного риносинуситу полягає в наявності «генетичного блоку» конститутивної циклооксигенази – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти. Це обґрунтовує необхідність вивчення особливостей її обміну.

**Мета дослідження.** Визначити рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації ліпідів та білків у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

**Матеріал і методи.** Вивчали рівень арахідонової кислоти, малонового діальдегіду та оксидних модифікацій білка сироватки крові у 20 хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину і 7 здорових.

**Результати.** Визначено значне збільшення рівня арахідонової кислоти у хворих. Пошук обхідних шляхів її метаболізму стимулює процеси пероксидації ліпідів і білків та приводить до збільшення рівня малонового діальдегіду і оксидних модифікацій білка. Особливості біохімічних зрушень свідчать про прозапальну спрямованість обміну ліпідів.

**Висновки.** Отримані дані підтверджують гіпотезу «генетичного блоку» метаболізму арахідонової кислоти як основної патогенетичної ланки поліпозного риносинуситу, асоційованого з непереносимістю аспірину, та дозволяють чітко інтерпретувати біохімічну картину захворювання.

**Ключові слова:** аспіриносочіюваний поліпозний риносинусит, арахідонова кислота.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Проблема патогенезу, діагностики та лікування хронічного поліпозного риносинуситу (ХПРС) за останні десятиріччя набула особливої гостроти і є однією з актуальних проблем сучасної медицини, як української, так і європейської [17]. Спостерігається широка різноманітність варіантів клінічного перебігу, різна чуливість до загальноприйнятих методів лікування і всі ці особливості об'єднано в одному діагнозі: «поліпозний риносинусит». Все це підштовхує до думки про неоднорідність групи пацієнтів із вказаним діагнозом і необхідність детального вивчення різних типів поліпозу носа. Клінічно було помічено, що асоційований з непереносимістю аспірину поліпозний риносинусит (ААПРС) є одним з найтяжчих клініко-патогенетичних варіантів ураження дихальних шляхів, який відрізняється прогресивним рецидивуючим перебігом і меншою ефективністю консервативного та хірургічного лікування [15].

Із позицій сьогоденного погляду на етіопатогенез – аспіриносочіюваний поліпозний риносинусит пов'язаний зі зміною метаболізму арахідонової кислоти і відноситься до групи метаболічних хвороб (МХ) [19,4,20]. Принципова позиція патогенезу полягає у наявності генетично детермінованого зниження активності основного ферменту метаболізму ненасичених жирних кислот, зокрема арахідонової – конститутивної циклооксигенази – ЦОГ1 [12,5]. Розвивається «генетичний блок», що приводить до порушення ланцюга біохімічних процесів і таким чином розгортається патогенез МХ на молекулярному рівні, однак, це фактично початкова ланка складного патогенетичного ланцюга. Клітинний рівень патогенезу означає, що в клітинах, зокрема слизової оболонки дихальних шляхів, розігруються основні патологічні процеси, характерні для ААПРС. Будь-яка блокада характеризується тим, що всі продукти до рівня блоку не беруть участь в обміні, а накопичуються. Як наслідок, в організмі накопичується арахідонова кислота (АК) [11]. Надмірну кількість АК організм прагне метаболізувати і шукає для цього обхідні шляхи. Відомо, що високі концентрації

жирних кислот активують НАДФ Н-оксидазу шляхом активації протеїнкінази С, активують утворення вільних радикалів [22]. Вільнорадикальні реакції є ініціальним етапом утворення активних форм кисню (АФК) [8]. АФК беруть участь у метаболічних процесах організму, пов'язаних з обміном ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, в синтезі простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів. Вони ініціюють перекисне окислення ліпідів (ПОЛ), що характеризується накопиченням токсичних продуктів ПОЛ, окислювальної модифікації і пошкодженням молекул білків і ДНК [3]. АФК здатні забирати водень від  $\text{SH}^2$ - груп арахідонової кислоти і перетворювати їх у вільно-радикальні групи -  $\text{SH}^*$ . Такий радикал жирної кислоти легко приєднує молекулу кисню і перетворюється в пероксидний радикал, який далі ініціює розвиток ланцюгової реакції. Продуктами таких реакцій є дієнові і трієнові кон'югати, вони досить нестабільні й розпадаються з утворенням альдегідів. У значних кількостях утворюється малоновий діальдегід (МДА), за його концентрацією в тканинах можна судити про інтенсивність ПОЛ [13]. Продукти ПОЛ можуть викликати порушення синтезу білків. Агресія вільних радикалів по відношенню до білків призводить до зміни їх фізико-хімічних властивостей. Окислювальна модифікація білків (ОМБ) впливає на показники ізоелектричної точки, термостабільності, протеолітичної здатності й призводить до порушення ферментативної активності. При цьому, ферменти можуть втрачати свої каталітично активні групи. Такий механізм може спостерігатися при вторинному порушенні синтезу ферментів. Доведено, що в стані окислювального стресу, а також за рахунок АФК окислюються, в першу чергу, не ліпіди, а білки плазматичних мембран, що призводить до їх деполімеризації та лізису клітини [8]. У фізіологічних умовах інтенсивність обхідних метаболічних процесів невелика, в крові визначається тільки слідові значення їх метаболітів. В патологічних умовах інтенсифікація цих процесів є одним з універсальних етіопатогенетичних механізмів метаболічних хвороб [7].

Багато дослідників сходяться на тому, що в основі поліпозного росту лежить спровокована вільнорадикальним окисленням прозапальна реакція у назальному епітелії [23,16,21]. Але роль цих процесів у патогенезі поліпозу в пацієнтів із непереносимістю аспірину до кінця не з'ясована [14]. Проте для можливості реалізації лікування по принципу втручання в патогенез необхідною умовою є розшифровка біохімічного фенотипу захворювання, тобто знання порушених ланок обміну, біохімічних механізмів, за якими розвивається патологічний процес. Природно, що тільки на цій основі можна цілеспрямовано втручатись у патогенез хвороби. Вищевикладене стало передумовою для виконання даного дослідження.

**Мета дослідження**

Визначити рівень арахідонової кислоти та стан процесів пероксидації ліпідів та білків у хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

**Матеріал і методи дослідження**

У дослідження включено 20 хворих віком від 24 до 57 років (середній  $45,7 \pm 0,85$ ) з діагнозом «хронічний поліпозний риносинусит, асоційований із непереносимістю аспірину», які знаходились на стаціонарному лікуванні у ЛОР-відділенні обласної клінічної лікарні м. Івано-Франківськ протягом 2014-2015 р.р. Контроль склали 7 соматично здорових донорів віком від 20 до 50

років ( $42,4 \pm 1,16$ ).

В обстежених хворих кров брали вранці натще. Як антикоагулянт використовували розчин гепарину. Об'єктом дослідження була свіжеморожена плазма крові, яка зберігалась при температурі  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Арахідонову кислоту (20:4,  $\omega$ -6) сироватки крові визначали методом капілярної газорідної хроматографії. Ідентифікацію хроматографічних піків проводили з використанням індивідуальних стандартних розчинів метилових ефірів жирних кислот. Реєстрацію та обробку хроматограм здійснювали за допомогою комп'ютера з програмним забезпеченням HP Chem Station.

Дослідження проводилось на газовому хроматографі 7890 В (Agilent Technologies) Інституту біології тварин НААН України

Аналіз продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малоновий діальдегід (МДА) проводили на основі визначення вмісту ТБК-активних продуктів, шляхом інкубації проб з тіобарбітуровою кислотою, екстракції продуктів реакції бутанолом і спектрофотометричної детекції забарвленого комплексу. Показники МДА досліджували за методикою В.П.Гаврилова [2].

Аналіз продуктів перекисного окиснення білків – окислювальних модифікацій білків (ОМБ) базується на взаємодії окиснених амінокислотних залишків з 2,4-динітрофенілгідразиним з утворенням похідних, які мають характерний спектр поглинання. Альдегідо- і кетопохідні нейтрального характеру реєстрували при 370 нм, а основного характеру — при 430 нм. Показники ОМБ досліджували за методикою Е.Е. Дубініної і співавт. [9].

Для оцінки відмінностей між групами був проведений однофакторний дисперсний аналіз з наступним використанням критерію множинних порівнянь Тьюки при рівні значимості 0,05 [6].

Використовувалось програмне забезпечення IBM SPSS Statistics 22.0. Виконувались попарні порівняння середніх значень у групах дослідження. Для виконання достатньо великої кількості попарних порівнянь без втрати статистичної потужності був використаний критерій Тьюки. Попарне порівняння проводилось при рівні значимості  $p=0,05$ , тобто при виконанні всіх парних порівнянь вірогідність отримання одного або кількох хибнонегативних результатів складає 0,05. Відповідно, якщо розраховане  $p$  при попарному порівнянні  $p>0,05$ , робиться висновок, що групи статистично не відрізнялись по досліджуваному параметру. Якщо  $p<0,05$  - то відрізняються.

### Результати дослідження та їх обговорення

Згідно із сучасними поглядами, принципова позиція патогенезу аспіринасодійованого поліпозного риносинуситу полягає у генетично-детермінованому дефекті ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти - конститутивної циклооксигенази - ЦОГ1 (рис. 1), [12]. У попередніх роботах нами з використанням методів імуногістохімії доведено зниження експресії ЦОГ1 у слизовій оболонці носової порожнини та поліпах у вказаних пацієнтів [5].

Будь-яка блокада характеризується тим, що всі продукти до рівня блоку не беруть участі в обміні, а одним з найбільш важливих і ранніх механізмів розвитку патології є накопичення продуктів, що не беруть участь у метаболізмі, тобто тих, що знаходяться вище «генетичного блоку». Зниження експресії ЦОГ1 закономірно призводить до активного накопичення арахідонової кислоти, оскільки саме вона є субстратом для конститутивної ЦОГ (рис. 1).

Результати проведеного нами дослідження показали достовірне збільшення рівня у хворих на

Таблиця 1. Рівень АК та основних метаболітів пероксидації

Назва метаболіту	Контроль	Дослідна група
АК сироватки крові (%)	$4,69 \pm 0,27$	$16,99 \pm 0,17^*$
Малоновий діальдегід (нмоль/мл)	$2,77 \pm 0,26$	$4,1 \pm 0,15^*$
ОМБ <sub>370</sub> (ммоль/г білка)	$3,47 \pm 0,09$	$4,93 \pm 0,16^*$
ОМБ <sub>430</sub> (ммоль/г білка)	$1,93 \pm 0,04$	$6,81 \pm 0,94^*$

Примітка: \*наявна статистично значима різниця між групами ( $p<0,05$ )

поліпоз, асоційований із непереносимістю аспірину, арахідонової кислоти сироватки крові до  $16,99 \pm 0,17\%$ , порівняно з  $4,69 \pm 0,27\%$  в нормі (таблиця 1).

Зниження функції конститутивної ЦОГ і накопичення АК приводить до пошуку можливих «обхідних» шляхів її метаболізму і стимулює всі можливі його напрямки. При порушенні обміну АК по циклооксигеназному шляху відбувається включення її в інші метаболічні процеси, інтенсивність яких в нормі невелика. Зокрема активується перекисне окиснення, або пероксидація ліпідів (ПОЛ) (рис. 1) [1]. У значних кількостях утворюється малоновий діальдегід (МДА), за його концентрацією в сироватці крові можна судити про інтенсивність ПОЛ. Згідно з нашими даними, у сироватці крові здорових людей концентрація МДА становить  $2,77 \pm 0,26$  нмоль/мл, при аспіринасодійованому поліпозному риносинуситі вона збільшується до  $4,1 \pm 0,15$  нмоль/мл (таблиця 1).

Вільнорадикальні процеси свою ушкоджуючу дію проявляють не тільки у відношенні до ліпідів, а й до білків (рис. 1). Відомо, що всі ферменти, які забезпечують нескінченну багатогранну ланку метаболічних та регуляторних процесів, є білками. Продуктами таких реакцій є окислювальні модифікації білків (ОМБ). У здорових людей в плазмі крові рівень продуктів ОМБ (альдегідо- і кетопохідних) становить: ОМБ<sub>370</sub> -  $3,47 \pm 0,09$  ммоль/г білка, ОМБ<sub>430</sub> -  $1,93 \pm 0,04$  ммоль/г білка. Наші дослідження показали достовірне збільшення концентрації продуктів окислювальної модифікації білків плазми крові у хворих з аспіринасодійованим поліпозним риносинуситом: ОМБ<sub>370</sub> - до  $4,93 \pm 0,16$  ммоль/г білка, ОМБ<sub>430</sub> - до  $6,81 \pm 0,94$  ммоль/г білка (таблиця 1).

Отже, отримані результати у пацієнтів, хворих на поліпоз, асоційований із непереносимістю аспірину показали різке збільшення (практично в 4 рази) рівня арахідонової кислоти сироватки крові. Значне підвищення рівня АК призводить

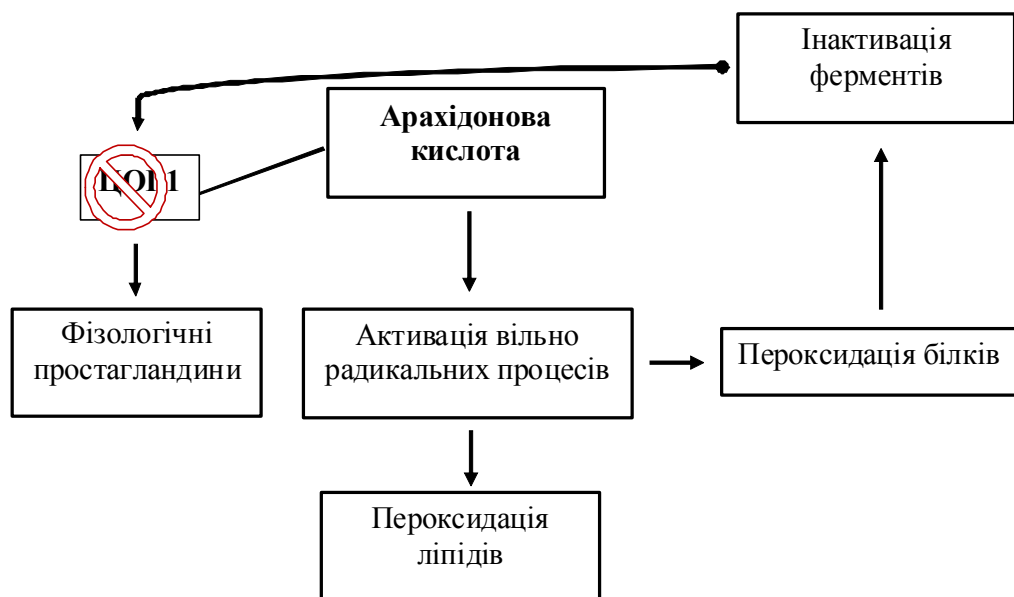


Рис. 1. Метаболізм арахідонової кислоти

до активації вільнорадикальних процесів і значного зростання рівня продуктів ПОЛ та ОМБ.

Агресія вільних радикалів по відношенню до білків призводить до зміни їх фізико-хімічних властивостей. При цьому ферменти можуть втрачати свої каталітично активні групи, що призводить до порушення ферментативної активності і порушення обмінних процесів. Такий механізм може спостерігатися при вторинному порушенні синтезу ферментів, які відповідають за метаболізм арахідонової кислоти (рис. 1).

Модифіковані білки не відновлюються, а руйнуються шляхом протеолітичної деградації. При цьому слід врахувати, що зниження активності ферментів протеолізу супроводжується підвищенням рівня окислювально модифікованих білків у клітині [10]. Це сприяє уповільненню процесів протеолізу і апоптозу таких клітин. Як відомо, уповільнення апоптогічної загибелі, зокрема еозинофілів, є одним з ключових моментів патогенезу продуктивного процесу при еозинофільному назальному поліпозі [18].

### Висновки

1. У пацієнтів із аспіриносодійованим поліпозним риносинуситом відзначається значне збільшення вмісту АК в сироватці крові до  $16,99 \pm 0,17\%$ , що достовірно переважає показники норми -  $4,69 \pm 0,27\%$ .

2. Активація «обхідних» шляхів, зокрема вільнорадикального окиснення ліпідів, приводить до росту, порівняно з контрольною групою, рівня малонового діальдегіду ( $4,1 \pm 0,15$  нмоль/мл проти  $2,77 \pm 0,26$ ).

3. Збільшення інтенсивності пероксидації білків призводить до зростання рівня ОМБ<sub>370</sub> до  $4,93 \pm 0,16$  ммоль/г білка проти  $3,47 \pm 0,09$  в нормі та ОМБ<sub>430</sub> до  $6,81 \pm 0,94$  ммоль/г білка проти  $1,93 \pm 0,04$  в нормі.

4. Визначені зміни ліпідного обміну підтверджують гіпотезу «генетичного блоку ЦОГ1» як головної патогенетичної ланки аспіриносодійованого поліпозного риносинуситу.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є можливість використання дослідження вмісту арахідонової кислоти та продуктів пероксидації для контролю за ефективністю терапії хворих на поліпозний риносинусит, асоційований з непереносимістю аспірину.

### Література

1. Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина, 2003. 779 с. ISBN 5-9231-0254-4
2. Гаврилов В. П. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В. П. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, М. М. Мажуль // Вопросы мед. химии. 1987. Вып. 1. - С. 118-122.
3. Ганонг В. Ф. / Физиология людини. Підручник / Переклад з англ. Наук. ред.перекладу М. Гжегоцький. — Львів : БаК, 2002. — 784 с.
4. Кошель І. В. Аспіринова тріада: нові погляди на етіопатогенез і діагностику / І. В. Кошель, П. Ф. Дудій, В. М. Рижик і ін. // Ультразвукова перинатальна діагностика. - 2010. - № 30. - С.153-154.
5. Кошель І. В. Рівень експресії конститутивної циклооксигенази в тканинах порожнини носа у пацієнтів з різним типом назального поліпозу / І. В. Кошель, М. М. Багрій, Д. Д. Заболотна // Ринологія. - 2014. - № 3. - С. 21-30.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. - К. : Морион, 2000. - 320 с.
7. Медична генетика - за ред. Гречаніної О. Я., Богатирьової Р. В., Волосовця О. П. - К.: Медицина, 2007. - 536 с.
8. Нетюхайло Л. Г. Активні форми кисню (огляд літератури) / Нетюхайло Л.Г., Харченко С.В. // Young Scientist. - 2014. - № 9 (12). - С. 131 - 134.
9. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, методы её определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Портнов // Вопросы медицинской химии. — 1995. — Т.41, №1. — С. 24—26.
10. Окислительная модификация белков: проблемы и

перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лунчанский, Д.А. Клюев, Р.А. Бакенова, Б.Ж. Култанов, Н.А. Танкибаева, В.В. Койков, Г.А. Омарова // Журнал Фундаментальные исследования. - 2010. - № 1 - С. 74-78.

11. Пат № 100487 України. Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти. МПК (2012.01) А61В 10/00 G01N 33/50 (2006.01) / Попович В. І., Островський М. М., Варунків О. І., Кошель І. В. - а201200631; заявл. 20.01.2012; опубл. 25.12.2012, Бюл. № 24.

12. Попович В. І. Аспіринова тріада, як метаболічне захворювання / В. І. Попович, Л. С. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк, В. М. Рижик, І. В. Кошель // ЖВНГХ. - 2009. - № 2. - С.76-86.

13. Путилина Ф. Е. Свободнорадикальное окисление. Учебное пособие / Путилина Ф. Е. - СПб.: Издательство СПб. университета, 2008. - 161 с.

14. Шиян С. П. Клініко-біохімічне обґрунтування антиоксидантної терапії у хворих на поліпозний риносинусити : дис. ... канд. мед. наук / С. П. Шиян. — К.: 2016. — 129 с.

15. Batra P. S., Tong L., Citardi M. J. Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis // Laryngoscope. - 2013. Dec;123 Suppl 7:S1-11. doi: 10.1002/lary.24418.

16. Evaluation of total oxidative stress parameters in patients with nasal polyps / Bozkus F., San I., Ulas T. [et. al.] // Acta Otorhinolaryngol Ital. - 2013. - Vol.33, N 4. - P. 248-253.

17. Fokkens W. EP3OS 2012 European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012 / W. Fokkens, V. Lund, J. Mullol // Rhinol Suppl. 2012(50):329.

18. Forer B., Landsberg R., Kivity S. Aspirin challenge in patients with chronic rhinosinusitis with polyps correlates with local and systemic inflammatory markers // Am J Rhinol Allergy. - 2013 Nov-Dec; 27(6):e170-3. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3961.

19. Krouse, H. J. Samter's Triad to Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Historical Perspective and Current Clinical Practice / H. J. Krouse, J. H. Krouse // ORL Head Neck Nurs. - 2015. - Vol. 33, Issue 4. - P. 14-18.

20. Makowska J. Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach In Patients With Chronic Rhinosinusitis / J. Makowska, A. Lewandowska, M. Kowalski // Curr Allergy Asthma Rep. - 2015. 15:47.- doi: 10.1007/s11882-015-0552-y.

21. Oxidative stress induces unfolding protein response and inflammation in nasal polyposis / Jeanson L., Kelly M., Coste A. [et.al] // Allergy. - 2012. - Vol. 67. - N3. - P. 403-412.

22. Quinn M.T., Gauss K.A. Structure and regulation of the neutrophil respiratory burst oxidase: comparison with nonphagocyte oxidases // J. Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 76. — P. 760-781.

23. Topal O. Oxidative stress and nasal polyposis: does it affect the severity of the disease? / O. Topal, S. Kulaksızoglu, S.S. Erbek // Am. J. Rhinol Allergy. - 2014. - Vol. 28, N 1. - P. 1-4.

*Кошель І. В.*

**Уровень арахидоновой кислоты и состояние процессов пероксидации у пациентов с аспириносодийованным полипозным риносинуситом**

Ивано-Франковский национальный медицинский университет  
**Резюме.** Принципиальная позиция патогенеза заболевания заключается в наличии «генетического блока» конститутивной циклооксигеназы – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Это обосновывает необходимость изучения особенностей ее обмена.

**Цель исследования.** Изучить уровень арахидоновой кислоты и состояние процессов пероксидации липидов и белков у пациентов с аспириносодийованным полипозным риносинуситом.

**Материалы и методы.** Исследовали уровень арахидоновой кислоты, малонового диальдегида и оксидных модификаций белка сыворотки крови у 20 пациентов с аспириносодийованным полипозным риносинуситом и 7 здоровых.

**Результаты.** Определено значительное увеличение уровня арахидоновой кислоты у больных. Поиск обходных путей ее метаболизма стимулирует процессы пероксидации липидов и белков и приводит к увеличению содержания малонового диальдегида и оксидных модификаций белка. Особенности биохимических нарушений свидетельствуют о прозапальной направленности обмена липидов.

**Выводы.** Полученные данные подтверждают гипотезу «генетического блока» метаболизма арахидоновой кислоты, как основного патогенетического звена полипозного риносинусита, ассоциированного с непереносимостью аспирина, позволяют

четко интерпретировать биохимическую картину заболевания.

**Ключевые слова:** аспириносочувствительный полипозный риносинусит, арахидоновая кислота.

*I.V. Koshel*

**Level of Arachidonic Acid and State of Peroxidation Processes in Patients with Aspirin-Intolerant Polypous Rhinosinusitis**

Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Head and Neck Surgery

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

E-mail: [ivannakoshel@gmail.com](mailto:ivannakoshel@gmail.com)

**Abstract.** The main peculiarity of aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis pathogenesis is the presence of "genetic block" of constitutive cyclooxygenase being the key enzyme of the arachidonic acid metabolism. It justifies the necessity of studying its metabolic peculiarities.

**The objective** of the research was to determine the level of arachidonic acid as well as the state of lipid and protein peroxidation processes in patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis.

**Materials and methods.** The levels of arachidonic acid, malondialdehyde and oxidative modification of serum proteins were studied in 20 patients with aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis and 7 healthy individuals.

**Results.** Significantly elevated levels of arachidonic levels were observed. The search for alternative metabolic pathways stimulated lipid and protein peroxidation processes and led to the increase in the levels of malondialdehyde and oxidative modification of serum proteins. The peculiarities of biochemical changes indicated pro-inflammatory orientation of lipid metabolism.

**Conclusions.** The obtained data confirmed the hypothesis of "genetic block" of the arachidonic acid metabolism as the main pathogenetic component of aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis and allowed us to clearly interpret biochemical picture of the disease.

**Keywords:** aspirin-intolerant polypous rhinosinusitis; arachidonic acid.

Надійшла: 8.10.2016

Завершено рецензування: 3.11.2016

Прийнято до друку: 4.11.2016

DOI: 10.21802/gmj.2016.4.15

УДК 616.36-002+616.379-008.64+615.281.8.

*Маринчак О.В., Пришляк О.Я., Бойчук О.П., Прокоф'єва О.О.\**

**Підвищення ефективності противірусного лікування хворих на хронічний гепатит С із супутнім цукровим діабетом II типу при застосуванні альфа-ліпосової кислоти та лактулози**

Кафедра інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету

\*Обласний центр профілактики ВІЛ-інфекції і боротьби зі СНІДом централізована лабораторія з діагностики ВІЛ – інфекції, токсоплазмоза, вензахворювань та вірусних гепатитів, м. Івано-Франківськ, Україна

**Резюме.** У 104 обстежених хворих на хронічний гепатит С виявлено порушення балансу про- та протизапальних цитокінів. Найбільш вираженими були ці зміни у пацієнтів із супутнім цукровим діабетом II типу (ЦД). Досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) під впливом противірусної терапії залежить від стану системи цитокінів, про це свідчать виявлені в ході дослідження кореляційні зв'язки між рівнями вірусного навантаження (ВН) у пацієнтів із супутнім ЦД II типу: прямий слабкої сили між ІЛ – 4 та ВН ( $r=0,21$ ) і зворотній слабкої сили між рівнем ІЛ – 2 та ВН ( $r=-0,04$ ). Швидкість та частота елімінації вірусу під впливом ПВТ залежить від збалансування рівня прозапальних та протизапальних цитокінів, що доведено в ході дослідження методом виявлення прямого середньої сили кореляційного зв'язку між ВН- ІЛ – 4 ( $r=0,31$ ) та зворотнього середньої сили кореляційного зв'язку між ВН- ІЛ – 2 ( $r= -0,45$ ).

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, вірусне навантаження, цитокіни, цукровий діабет

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Хронічний гепатит С (ХГС) на теперішній час залишається надзвичайно актуальною медико-соціальною проблемою сучасної медицини [1,14,15]. Особливістю проблеми є, безумовно, те, що HCV- інфекція досить довго перебігає без виражених клінічних симптомів, що спричиняє пізню її діагностику в 75 – 85% випадків уже на стадії сформованої хронічної форми з подальшим швидким прогресуванням до розвитку цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)[13,14].

В 90-х роках минулого століття при вивченні факторів впливу на перебіг та ефективність противірусної терапії (ПВТ) виявлено, що серед пацієнтів з ХГС доволі часто зустрічаються порушення вуглеводного обміну, такі як ЦД II типу, гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози та інсулінорезистентності (ІР) [1,5]. На даний час

у світових літературних джерелах достатньо даних, які вказують на взаємопов'язаний вплив HCV-інфекції та порушень вуглеводного обміну [2,11,12]. В ході багатьох досліджень встановлено, що ВГС є «метаболічним» вірусом, який здатний індукувати розвиток ІР (особливо I генотип) за нормальної і навіть зниженої маси тіла, незалежно від наявності метаболічних чинників. А наявність стеатозу печінки, незалежно від його форми (вірус індукований, метаболічний чи поєднаний), ІР та цукрового діабету (ЦД) II типу у даній групі пацієнтів погіршує прогноз стосовно швидкості прогресування фіброзу при ХГС [1,2,3] та, за даними EASL, є маркерами неефективності специфічної терапії ХГС. В експериментальному дослідженні зарубіжних вчених [21] продемонстровано також, що сама гіперінсулінемія призводить до посилення реплікації HCV in vitro [8,11,21].

Особливості перебігу ХГС залежать від імунопатологічних реакцій [4,6,9], але, на жаль, у більшості хворих на ХГС імунна система є неспроможною елімінувати вірус, що дозволяє йому тривалий час реплікуватись в гепатоцитах [7,20]. В останні роки доведено, що імунна відповідь, як ефективна фаза імунних реакцій, регулюється розчинними медіаторами – цитокінами. Цитокіни координують важливі процеси в печінці: ріст гепатоцитів та їх регенерацію, запальні процеси, розвиток фіброзу та цирозу [6,13,18]. Більшість вітчизняних та зарубіжних авторів, вивчаючи основні патогенетичні механізми порушень при ХГС, відзначили, з вірогідною різницею, зниження концентрації прозапальних цитокінів на противагу їх підвищенню при нормальному функціонуванні імунної системи, та одночасне підвищення вмісту протизапальних цитокінів. Вивчено, що високий рівень ІЛ-4 при зниженні рівня ІЛ-2 у сироватці крові пов'язаний із тривалим персистуванням HCV в організмі, високою активністю інфекційного процесу [9, 10]. Крім того,