

**АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМЕНІ Л.В.ГРОМАШЕВСЬКОГО**

ВИНОКУРОВА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА

УДК 616.36-002-022-036.11-036.87-74/078:616.153.915

СТАН ПОКАЗНИКІВ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У
ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В ТА ЙОГО РЕЦИДИВИ

14.01.13 – інфекційні хвороби

**Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Київ - 2001

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор КОЗЬКО ВОЛОДИМИР МИКОЛАЙОВИЧ, завідувач кафедри інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор ВОВК АЛЛА ДМИТРІВНА, завідувача відділенням вірусних гепатитів з блоком СНІДу інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України

доктор медичних наук, професор НІКІТІН ЄВГЕН ВАСИЛЬОВИЧ, завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Одеського державного медичного університету МОЗ України

Провідна установа:

Львівський державний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України

Захист відбудеться “ 24 ” січня 2002 року о 11⁰⁰ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д.26.614.01 при інституті епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України за адресою:

01015, м. Київ, вул. Січневого повстання, 23.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці інституту епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України

(03038, м. Київ, узвіз Протасів Яр, 4).

Автореферат розіслано “ 21 ” грудня 2001 року

Вчений секретар

Спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук

Ж.Б.Клименко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Вірусні гепатити залишаються однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я всіх країн (В.Ф.Марієвський, А.О.Руденко, А.М.Щербінська, 1999; Ж.І.Возіанова, 2000). За останні роки як у всьому світі, так і в Україні спостерігається зростання захворюваності на вірусні гепатити (А.Л.Гураль, 1998). Згідно даних А.Д.Вовк (2001), із всього спектру гепатотропних вірусів найбільше практичне значення мають віруси, які викликають парентеральні гепатити з розвитком цирозу печінки й гепатоцелюлярної карциноми. Широке розповсюдження, часте враження осіб найбільш працездатного віку, широкий спектр клінічних проявів – від легких до фульмінантних форм, висока частота хронізації процесу надали вірусному гепатиту В (HBV) характер важливої проблеми сьогодення. За даними С.Н.Сорінсона (1996), легкі форми складають групи ризику в плані хронізації. Актуальність HBV зумовлена й тим, що на сьогодні відсутні специфічні високоефективні методи його лікування (М.А.Андрейчин, 2001).

При обстеженні хворих на вірусні гепатити особливого значення надають біохімічним методам дослідження крові. Сучасна клінічна біохімія має широкі методичні можливості, щоб охарактеризувати стан печінки на клітинному та субклітинному рівнях і, таким чином, провести “пункційну біопсію печінки без біопсії” та використовувати отримані результати для вирішення різних клінічних проблем (Л.Л. Громашевська, 2001). Вивчення функціональних змін печінки в аспекті ліпідного обміну представляє значний інтерес (Ж.І.Возіанова, 2000). Н.В.Гула (1998) розцінює порушення ліпідів мембран як основу розвитку патології та мішень для створення нових ліків. Застосування комплексного підходу до вивчення ліпідного обміну дозволяє одержати більш повне уявлення про процеси, які відбуваються в організмі хворих на вірусний гепатит і здійснити уточнення патогенетичних аспектів.

Згідно із сучасними уявленнями, у центрі уваги дослідників залишаються питання удосконалення методів прогнозування перебігу вірусних гепатитів (З.В.Єлоєва, 1998, С.В. Кузнецов, 2001). Але в літературних джерелах ми не зустріли даних щодо комплексного вивчення показників ліпідного обміну при гострому вірусному гепатиті В, а також при його рецидивах, які прогностично несприятливі в плані розвитку хронічного гепатиту з ускладненнями у вигляді цирозу й первинного раку печінки, що завдає великих соціально-економічних збитків (Є.В.Нікітін, 1995).

Дослідження ролі ейкозаноїдів і вільних жирних кислот дозволить розширити знання у сфері вивчення патогенезу вірусного гепатиту В і, ймовірно, допоможе в розв'язанні питання про причини переходу гострого гепатиту в хронічний. Таким чином, вищенаведені дані свідчать про

важливість й актуальність зазначеної проблеми, тим більше, що дослідження в цій сфері не здаються нам вичерпаними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи ХДМУ, № державної реєстрації 01980002614 за темою НДР кафедри інфекційних хвороб “Вивчення стану компенсаторних механізмів в адаптації до інфекційного процесу, патогенетичне обґрунтування використання та удосконалення засобів лікування захворювань, що викликані бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними і вірусними асоціаціями при гострому та затяжному перебігу”.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є встановлення у хворих на HBV можливості використання показників ліпідного обміну, зокрема простагландинів, жирних кислот як прогностичних критеріїв тяжкості гострого вірусного гепатиту В та його рецидивів.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні задачі:

1. Провести комплексну оцінку показників ліпідного обміну у хворих на гострий вірусний гепатит В.
2. Вивчити корелятивні зв'язки між показниками ліпідного обміну та клінічними синдромами й головними показниками синдромів патогенезу вірусного гепатиту В та визначити їх взаємозв'язок у динаміці хвороби.
3. Визначити можливість використання ейкозаноїдів, насичених і ненасичених жирних кислот як додаткових прогностичних критеріїв тяжкості захворювання.
4. Дослідити активність простагландинів, профіль вільних жирних кислот у хворих при рецидивах вірусного гепатиту В й визначити їх прогностичне значення при HBV.
5. Проаналізувати динаміку змін метаболітів арахідонової кислоти, неестерифікованих жирних кислот, β – ліпопротеїдів, тригліцеридів, холестерину, загальних ліпідів у хворих на гострий гепатит В при різних методах лікування.

Об'єкт дослідження. Хворі на гострий вірусний гепатит В та загальний стан і клінічні симптоми в динаміці; пацієнти з рецидивами хвороби; сироватка крові.

Предмет дослідження. Взаємозв'язок між змінами ліпідного обміну, який визначався за даними дослідження в сироватці крові хворих на HBV β -ліпопротеїдів, загальних ліпідів, тригліцеридів, холестерину, неестерифікованих жирних кислот, профілю жирних кислот, простагландинів і динамікою захворювання за даними об'єктивних ознак.

Методи дослідження. Діагноз HBV був верифікований за допомогою методів імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції. Здійснено клінічне обстеження хворих, загальноклінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові - рівень у сироватці крові сулемової, тимолової проб, білірубіну та його фракцій, аланінамінотрансферази (АлАТ), лужної фосфатази. З метою встановлення стану ліпідного обміну у хворих на HBV в сироватці крові

визначався вміст неестерифікованих жирних кислот (профіль 13 ЖК), простагландинів (6 P_g) газохроматографічним методом, а також рівень загальних ліпідів, холестерину, β-ліпопротеїдів, тригліцеридів (загальноприйнятими методами).

Наукова новизна отриманих результатів.

Уперше проведена комплексна оцінка показників стану ліпідного обміну - β-ліпопротеїдів, загальних ліпідів, тригліцеридів, загального й вільного холестерину, неестерифікованих жирних кислот, профіль вільних жирних кислот: капринової, тридеканової, міристинової, пентадеканової, пальмітинової, гептадеканової, гептадеканолевої, стеаринової, олеїнової, лінолевої, ліноленової, ейкозатрієнової, арахідонової, а також простагландинів груп E (E₁, E₂), F (F_{1α}, F_{2α}), простацикліну (6-keto-PgF_{1α}), тромбоксану (TxV₂) у хворих на гострий вірусний гепатит В, що поширює знання у ракурсі патогенетичних ланцюгів HBV. Виявлено сильну та середньої сили корелятивну залежність, яка підтверджує взаємозв'язок між клінічними, патогенетичними синдромами хвороби й ліпідним спектром сироватки крові. Встановлено залежність порушень ліпідного обміну від тяжкості хвороби (з урахуванням P_g, ЖК); рекомендовано визначати показники ЛО, які можна використовувати для оцінки тяжкості хвороби: вміст у сироватці крові хворих на HBV C_{18:1} і C_{20:3} ЖК, P_gE₁. Уперше виявлено динаміку зменшення (P<0,05) активності простагландинів P_gF_{1α}, P_gI₂, P_gE₁, вільних жирних кислот C₁₀, C₁₇, C_{18:1}, C_{18:3}, C_{20:3}, тригліцеридів у сироватці крові хворих при рецидивах HBV. Отримано дані про найбільш швидке зниження вмісту показників ліпідного обміну при застосуванні у комплексній терапії препарату Ербісол (β-ЛП, ТГ, P_gI₂, P_gF_{2α}, P_gE₁, TxV₂) й препарату Галстени (зХл, зЛ, ЖК, P_gF_{1α}).

Практичне значення роботи. Встановлено показники ліпідного обміну, які можна використовувати як критерії тяжкості захворювання: вміст у сироватці крові хворих на гострий вірусний гепатит В:

- олеїнової кислоти від 14,96 мкг/мл до 23,46 мкг/мл відповідає легкому перебігу хвороби, більше 23,46 мкг/мл – середній тяжкості;
- ейкозатрієнової кислоти від 2,70 мкг/мл до 1,23 мкг/мл свідчить про легкий перебіг хвороби, нижче 1,23 мкг/мл – середній тяжкості;
- простагландину E₁ від 17,86 пг/мл до 48,27 пг/мл говорить про легкий перебіг хвороби, більше 48,27 пг/мл – середньотяжкий.

Запропоновано враховувати вірогідне зниження в сироватці крові хворих капринової, гептадеканової, олеїнової, ліноленової, ейкозатрієнової кислот, P_gF_{1α}, P_gI₂, а також підвищення рівня P_gE₂ на тлі зниження вмісту P_gE₁ як показників, що свідчать про можливість розвитку рецидиву HBV.

Нові дані, які отримано в роботі, впроваджено в навчальний процес на кафедрі інфекційних хвороб Харківського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто вивчено й проаналізовано наукову літературу з проблеми, яка досліджувалася, проведено інформаційний пошук. Здобувачем самостійно виконано клінічне, епідеміологічне обстеження хворих, здійснена інтерпретація біохімічних досліджень. Проведена статистична обробка результатів дослідження, аналіз результатів, які отримали; написані усі розділи роботи, сформульовано висновки й практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертаційної роботи оприлюднено на пленарному засіданні Харківського обласного товариства лікарів-інфекціоністів (Харків, 2001), на науково-практичній конференції й пленумі Асоціації інфекціоністів України “Вірусні гепатити. СНІД” (11-12 листопада 1999 р, м. Запоріжжя), на XII Міжнародній науково-практичній конференції “Применение лазеров в медицине и биологии” (20-23 квітня 1999 року, м. Харків).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 15 робіт, зокрема 5 статей у виданнях, які визначені ВАКом України в числі таких, де можуть бути опубліковані матеріали кандидатських і докторських дисертацій. Отримано деклараційний патент України на винахід “Спосіб лікування хворих на гострі вірусні гепатити” за № 30697А від 15.12.2000.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію побудовано за загальноприйнятим планом; складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, заключної частини, висновків, практичних рекомендацій, списку 240 літературних джерел, які було використано в роботі. Дисертацію викладено на 147 сторінках машинописного тексту, вона містить 18 таблиць та 30 рисунків.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Результати даної роботи базуються на клінічному спостереженні й обстеженні 182 хворих на вірусний гепатит В віком від 15 до 62 років (чоловіків – 94, жінок – 88), яке проводилось у клініці кафедри інфекційних хвороб ХДМУ на базі обласної клінічної інфекційної лікарні (ОКІЛ). Діагноз верифікувався на підставі анамнестичних даних, клініко-біохімічних показників і визначення серологічних маркерів HBV за допомогою методу імуноферментного аналізу на тест-системі виробництва НВО “Діагностичні системи” (Н. Новгород, Росія): HBsAg, anti – HBcIgM (у більшості хворих також визначали HBeAg, anti – HBe); застосовували полімеразну ланцюгову реакцію для визначення ДНК-HBV (набір реагентів “Полігеп В” фірми “Літех”, Москва, Росія). Враховувався негативний результат виявлення антитіл до вірусів гепатитів С, А, у частини хворих Д. При аналізі клінічного матеріалу використовували класифікації Ж.І.Возіанової (2000). У залежності від тяжкості хвороби пацієнти на гострий вірусний гепатит В були розподілені на групи – перша складалася з 82 хворих з легким перебігом

хвороби, а друга – з 58 хворих середньої тяжкості; у 19 осіб хвороба мала тяжкий перебіг (за основу визначення тяжкості покладено рівень інтоксикації й гіпербілірубінемії, вираженість гепатомегалії, наявність ускладнень). Окрему групу склали 30 хворих, у яких спостерігався рецидив HBV (було проведено спостереження за хворими з динамічним контролем за клінічним перебігом, біохімічними показниками та маркерами HBV-інфекції протягом 1 року). Отримані результати лабораторних досліджень порівнювали з показниками, визначеними в 30 практично здорових осіб (донорів) віком від 19 до 55 років. Дослідження проводили в динаміці: у період розпаду хвороби та період клінічного одужання (ранньої реконвалесценції).

Усі “стандартні” біохімічні показники було визначено за уніфікованими методами: рівень білірубіну – загального, прямого та непрямого, показники сулемової та тимолової проб, активність аланінамінотрансферази в цільній та розведений (у модифікації Л.Л. Громашевської, 1970) сироватці, лужної фосфатази. Дослідження неестерифікованих жирних кислот здійснювалося колориметричним методом визначення мідної солі (М.Ю. Прохоров, 1997). Загальні ліпіди, β -ліпопротеїди, тригліцериди визначали за допомогою хімічних наборів реактивів фірми “Lachema” (Чехія), згідно інструкцій, які додавались. Холестерин було визначено за допомогою реактивів фірми “Labsystems” (Фінляндія) згідно інструкції. Для визначення профілю жирних кислот і простагландинів було обрано газохроматографічний метод, який дозволяє замінити дорогокоштовний радіоімунний метод на більш простий та доступний у використанні засіб з мінімальними економічними затратами; при незначних затратах робочого часу він дозволяє з високою точністю та чутливістю здійснити аналіз великої кількості біологічно активних сполук (А.І. Кобзар, 1994). Розподіл та реєстрацію вільних жирних кислот проводили на хроматографі “Хром – 5” (Чехія) з полум’яно-іонізаційним детектором, а оцінку простагландинів – на хроматографі “Цвет-106” (Дзержинський ОКБА) з детектором по захопленню електронів; тромбоксан A_2 визначали за його стабільним метаболітом TxB_2 , простациклін (PgI_2) - за його стабільним метаболітом 6-keto- $PgF_{1\alpha}$.

Отримані дані підлягали багатомірному статистичному аналізу з використанням параметричного t-критерію Стьюдента. Використано методи корелятивного (за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона) та кластерного аналізу (Лапач С.Н. та співавт., 2000): ієрархічний метод – Сошникова Л.А. та співавт., 1999 (Уорда-Пірсона) і метод К-середніх. При використанні методу К-середніх на підставі обчислювання евклідових відстаней між об’єктами отримані дані розподіляли за кластерами методом ітерації (метод послідовних наближень); коефіцієнт Фішера використовувався для визначення вірогідності влучення показника, що досліджувався, в даний кластер. Обчислювання проведено на ЕОМ з використанням програми «Statistica 5 А».

Результати досліджень та їх обговорення

При вивченні епідеміологічного анамнезу встановлено, що у осіб з легким перебігом хвороби переважали в анамнезі внутрішньовенні (в/в) або внутрішньом'язові (в/м) ін'єкції – 16,0% та інфікування статевим шляхом – 13,3%; серед хворих середньої тяжкості – інфікування статевим шляхом – 18,8% та лікування в стоматолога – 15,0%; серед хворих з тяжким перебігом – в/в і в/м ін'єкції – 31,5% та по 10,5% осіб захворіли після проведення операційних втручань або після парентерального застосування наркотичних речовин. Хворі мали супутню патологію: з легким перебігом хвороби - 8,5% осіб, середньої тяжкості - 13,7% та з тяжким - 57,8%. При аналізі клінічної картини було встановлено, що тривалість жовтяничного періоду склала $6,50 \pm 0,39$ діб; у цьому періоді найчастіше спостерігались артралгічний (21,8%) та диспепсичний (36,0%) синдроми. Щодо жовтяничного періоду частота основних клінічних симптомів подана на рисунку 1.

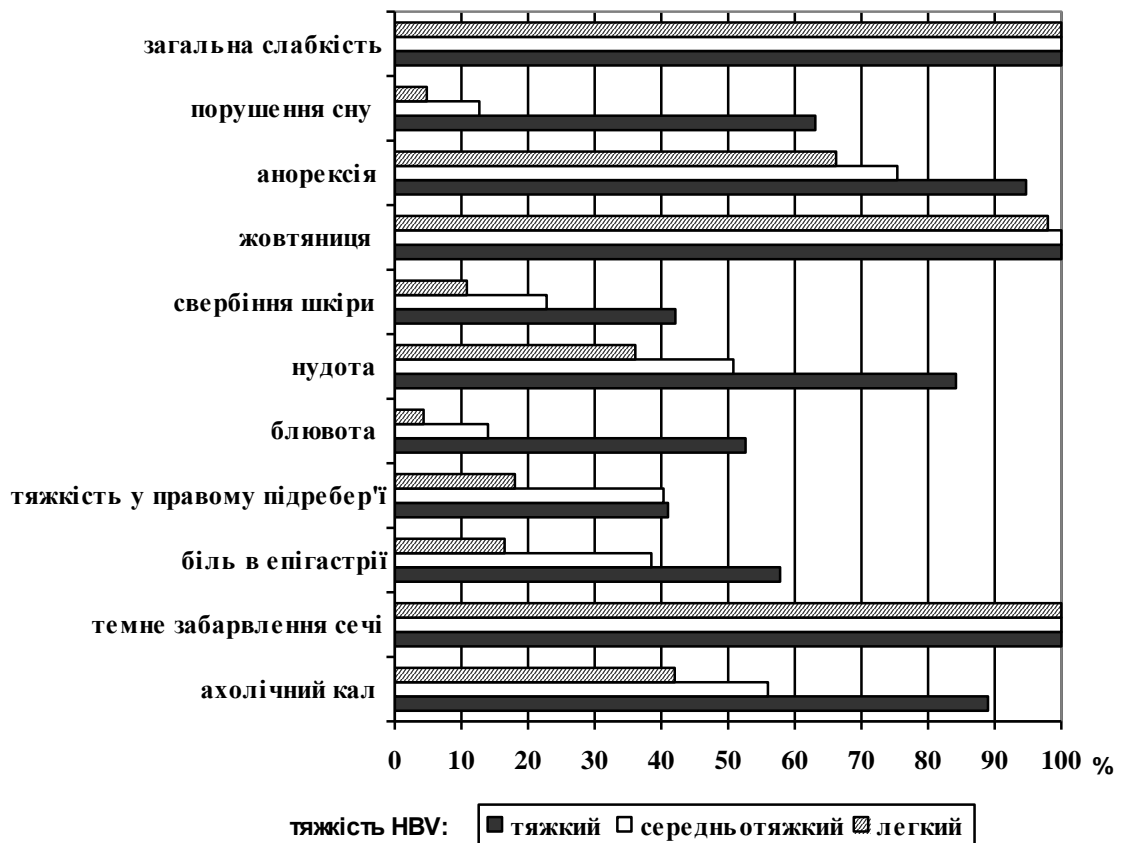


Рис.1. Частота (%) основних клінічних симптомів у хворих на гострий вірусний гепатит В в розпалі жовтяничного періоду.

Таким чином, в усіх хворих виявлено скарги на слабкість, жовтяницю шкіри та склер (окрім двох хворих при легкому перебігу хвороби), темне забарвлення сечі; спостерігалася гепатомегалія. Захворювання мало типову клінічну картину. Тривалість клінічних симптомів залежала від тяжкості захворювання: вірогідно довше при тяжкому перебігу хвороби тривала

слабкість - $15,00 \pm 2,44$ діб, біль голови - $3,06 \pm 0,52$ доби, жовтяниця склер - $32,40 \pm 3,03$ доби та шкіри - $26,40 \pm 2,76$ діб, нудота - $3,93 \pm 0,64$ доби порівняно із середньою тяжкістю хвороби; у хворих середньої тяжкості довше ($P < 0,05$) у порівнянні з легким перебігом спостерігалася слабкість - $8,13 \pm 0,88$ діб, жовтяниця склер - $25,58 \pm 0,93$ діб та шкіри - $19,39 \pm 0,93$ діб, біль в епігастрії - $3,69 \pm 0,64$ доби, темне забарвлення сечі - $11,93 \pm 0,69$ діб. В усіх хворих, незалежно від перебігу хвороби, було виявлено збільшення розмірів печінки в розпалі жовтяничного періоду вірусного гепатиту В; окрім того, при тяжкій формі у 23,6% хворих було виявлено “печінковий” запах.

Клінічну оцінку суттєво доповнюють біохімічні показники. На початку хвороби показники білірубину (загального, прямого й непрямого) вірогідно збільшувались у пацієнтів з різною тяжкістю хвороби, досягаючи максимальних значень при тяжкому варіанті перебігу - $275,63 \pm 18,80$ мкмоль/л, більше за рахунок прямої фракції - $185,47 \pm 19,21$ мкмоль/л. Збільшувалась ($P < 0,05$) активність АлАТ - до $27,84 \pm 5,13$ ммоль/(л/год.) у хворих при тяжкому перебігу, причому більш виражено ($P < 0,05$) при середній тяжкості порівняно з легким перебігом. Аналогічно у хворих на НВВ при тяжкому перебігу показник тимолової проби збільшився до $8,97 \pm 2,40$ од., а рівень лужної фосфатази вірогідно ($P < 0,05$) підвищився до $21,17 \pm 2,63$ од. Рівень сулемової проби був найменший при тяжкому перебігу хвороби - $1,44 \pm 0,07$ мл ($P < 0,05$) порівняно з перебігом середньої тяжкості та легким.

При вивченні стану процесів ліпідного обміну встановлено, що в розпалі НВВ відбувається вірогідне підвищення вмісту: неестерифікованих жирних кислот - на 28%, загальних ліпідів - на 70%, β -ліпопротеїдів - на 111%, тригліцеридів - на 181%, вільного холестерину - на 123% (та загального - на 25%) відносно контрольних значень, причому ці показники у хворих при середньотяжкому перебігу мали тенденцію до підвищення в порівнянні з показниками при легкому перебігу. У відношенні ТГ зафіксовано вірогідне збільшення їх вмісту до $2,23 \pm 0,18$ ммоль/л при середній тяжкості порівняно з $1,72 \pm 0,16$ ммоль/л при легкій. У періоді одужання показники ЛО у хворих на вірусний гепатит В мали тенденцію до зниження їх вмісту: зХЛ - на 5%, НЕЖК - на 6%, зЛ - на 8%, вХЛ - на 14%, β -ЛП - на 17%, ТГ - на 35%, однак їх значення залишались вищими ($P < 0,05$) щодо значень у здорових осіб. Пошук взаємозв'язків між дослідженими показниками та проявами клінічних, патогенетичних синдромів дозволив виявити сильну та середньої сили достовірну ($P < 0,05$) корелятивну залежність між ними: тривалістю жовтяничного синдрому (жовтяниця склер, жовтяниця шкіри, темна сеча, ахолічний кал) і рівнем загальних ліпідів, β -ЛП, ТГ, НЕЖК, холестерину; диспепсичного (нудота, анорексія; закреп) і вмістом загальних ліпідів, ТГ, НЕЖК, холестерину; імуно-алергічного (свербіння шкіри, шкірний висип) та концентрацією загальних ліпідів, холестерину, а також тривалістю: артралгій і вмістом

β -ЛП, ТГ; тяжкості в епігастрії і рівнем ТГ, вільного холестерину, НЕЖК; лихоманки і концентрацією НЕЖК; порушення сну і вмістом β -ЛП. Щодо цитолітичного синдрому виявлено вірогідну корелятивну залежність між рівнями в сироватці крові хворих його маркеру - АлАТ та загальними ліпідами, β -ЛП, загальним холестерином; стосовно мезенхімально-запального синдрому – між вмістом тимолової проби та рівнем загальних ліпідів, β -ЛП, загального холестерину й концентрацією сулемової проби та β -ЛП ; щодо холестатичного синдрому – між вмістом його головного показника - лужної фосфатази та рівнем β -ЛП, загального холестерину.

Вищезазначене віддзеркалює багаточисельні взаємозв'язки між дослідженими показниками ліпідного обміну та проявами гострого вірусного гепатиту В.

При дослідженні стану ліпідного обміну важливе значення мають жирні кислоти. У розпалі НВВ зафіксовано зниження відносно значень у здорових осіб вмісту поліненасичених жирних кислот за рахунок арахідонової - $7,39 \pm 0,70$ мкг/мл, лінолевої - $20,92 \pm 1,81$ мкг/мл, ейкозатрієнової - $1,87 \pm 0,37$ мкг/мл кислот та підвищення вмісту в сироватці крові хворих моноєнових ЖК: олеїнової - $23,46 \pm 2,34$ мкг/мл, гептадеканолевої - $0,65 \pm 0,19$ мкг/мл та насичених жирних кислот за рахунок капринової - $0,93 \pm 0,20$ мкг/мл, тридеканової - $0,41 \pm 0,07$ мкг/мл, пентадеканової - $0,51 \pm 0,06$ мкг/мл, гептадеканової - $6,12 \pm 1,34$ мкг/мл кислот (табл. 1). У періоді розпалу зміни рівня жирних кислот найбільш виражені при середньотяжкому перебігу хвороби в порівнянні з легким за рахунок тридеканової, пальмітинової, гептадеканової, стеаринової, олеїнової ($29,04 \pm 2,19$ мкг/мл й відповідно $20,12 \pm 2,07$ мкг/мл, $P < 0,05$), лінолевої, ліноленової, ейкозатрієнової ($0,86 \pm 0,50$ мкг/мл й відповідно $2,48 \pm 0,48$ мкг/мл, $P < 0,05$) кислот. У періоді одужання встановлено модулювання рівня жирних кислот до показників контрольної групи, але в цьому періоді рівень насичених ЖК залишався більш підвищеним при середньотяжкому перебігу хвороби порівняно з легким за рахунок капринової – $0,71 \pm 0,17$ мкг/мл, тридеканової – $0,42 \pm 0,08$ мкг/мл, пентадеканової – $0,69 \pm 0,16$ мкг/мл, гептадеканової – $3,14 \pm 0,65$ мкг/мл кислот, що свідчить про більш глибокі пошкодження ліпідного обміну у хворих при середньотяжкому перебігу хвороби. Пошук асоціативних зв'язків між проявами клінічних, патогенетичних синдромів та результатами дослідження показників ліпідного обміну виявив вірогідну корелятивну залежність між вмістом ЖК і тривалістю синдромів: жовтяничного - жовтяниця склер і C_{10} , C_{17} , C_{13} , $C_{17:1}$, темна сеча і C_{13} , C_{17} , $C_{18:1}$, диспепсичного - нудота і C_{10} , $C_{20:3}$, анорексія і $C_{20:4}$, $C_{20:3}$, больового - біль у правому підребер'ї і C_{10} , біль в епігастрії і C_{16} , C_{17} , $C_{17:1}$, $C_{18:1}$, $C_{18:2}$, C_{14} , тяжкість у правому підребер'ї і $C_{17:1}$, імуно-алергічного - свербіння шкіри і $C_{17:1}$ ($r = +0,98$), а також маркером цитолітичного синдрому – концентрацією в сироватці крові АлАТ і C_{18} , C_{16} , $C_{17:1}$, C_{17} , C_{13} , C_{14} , $C_{20:3}$, $C_{20:4}$, C_{18} , маркерами мезенхімально-запального синдрому – рівнем тимолової проби і C_{17} , C_{13} , $C_{18:2}$, C_{10} , $C_{17:1}$, $C_{18:1}$, сулемової і $C_{18:1}$, C_{18} , C_{17} , C_{14} , головним показником холестатичного синдрому -

вмістом лужної фосфатази і $C_{20:3}$ ($r=+0,89$), вмістом білірубину і C_{14} , C_{16} , C_{18} , $C_{18:1}$, $C_{20:3}$, C_{13} , C_{17} , C_{10} , $C_{17:1}$, $C_{18:3}$ (наприклад, $C_{20:3}$ і нудота ($r=+0,65$), анорексія ($r=+0,56$), АлАТ ($r=-0,47$), білірубін ($r=-0,53$) або $C_{18:1}$ і темна сеча ($r=+0,36$), біль в епігастрії ($r=-0,92$), білірубін ($r=+0,60$), тимолова проба ($r=+0,35$), сулемова проба ($r=-0,36$). Імовірно, це свідчить про участь ЖК в проявах клінічної картини НВВ, його патогенетичних ланцюгах.

При дослідженні простагландинів виявлено підвищення їх вмісту в періоді розпалу хвороби порівняно з аналогічними показниками у здорових осіб: $PgF_{1\alpha}$ - в 16 разів ($P<0,05$), TxB_2 - на 126% ($P<0,05$), 6-keto- $PgF_{1\alpha}$ (PgI_2) - на 86,9%, PgE_1 - на 84,9%, $PgF_{2\alpha}$ - на 37,3%, що свідчить про активацію циклооксигеназного шляху перетворення арахідонової кислоти. У розпалі НВВ зафіксовано зниження співвідношення 6-keto- $PgF_{1\alpha}/TxB_2$ до 2,17, що підтверджує незавершеність патологічного процесу в паренхімі печінки (І.С.Гайдаш, 1996), причому значно менше воно було при середньотяжкому перебігу - 1,21, ніж при легкому - 2,62. Таким чином, вираженість метаболічних порушень ліпідного обміну перебуває у зв'язку з тяжкістю хвороби (в контрольній групі рівень PgI_2/TxB_2 склав 2,63). У результаті досліджень, проведених в залежності від тяжкості хвороби, встановлено, що рівень PgE_1 підвищено при середньотяжкому перебігу вірогідно більше - $68,71\pm 18,72$ пг/мл, ніж при легкому - $22,61\pm 5,18$ пг/мл; на наш погляд, це пояснюється тим, що Pg класу Е є модуляторами запалення й беруть участь практично в усіх стадіях його реалізації, що й визначає характер стану першої стадії розвитку запального процесу - альтеративної (чи фази цитолізу), про що свідчить й виявлений нами позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнем АлАТ і PgE_1 ($r=+0,50$, $P<0,05$). Співставлення активності Pg з тривалістю клінічних проявів НВВ показало їх взаємозалежність: виявлена вірогідна корелятивна залежність між рівнем Pg і терміном проявів синдромів: жовтяничного - TxB_2 і жовтяниця шкіри ($r=+0,72$), склер ($r=+0,52$), темна сеча ($r=+0,50$); 6-keto- $PgF_{1\alpha}$ і жовтяниця шкіри ($r=+0,48$), темна сеча ($r=+0,41$); диспепсичного - нудота і $PgF_{2\alpha}$ ($r=+0,98$), TxB_2 ($r=+0,95$), $PgF_{1\alpha}$ ($r=+0,85$), PgI_2 ($r=+0,72$), а також між рівнем Pg у періоді одужання та тривалістю проявів наступних синдромів: лихоманкового і PgE_1 ($r=-0,90$), больового - PgE_1 та болісні відчуття у правому підребер'ї ($r=-0,74$), тяжкість в епігастрії і PgE_1 ($r=-0,98$); PgI_2 та болісні відчуття у правому підребер'ї ($r=-0,77$); $PgF_{2\alpha}$ і загальна слабкість ($r=-0,40$). Окрім того, виявлена кореляційна залежність ($P<0,05$) між вмістом Pg і маркером цитолітичного синдрому - рівнем АлАТ і рівнем PgE_1 ($r=+0,50$), TxB_2 ($r=+0,47$), показниками мезенхімально-запального синдрому - між рівнем $PgF_{2\alpha}$ і вмістом сулемової проби в період одужання ($r=+0,36$); рівнем PgE_1 і концентрацією сулемової ($r=-0,47$), тимолової ($r=+0,72$) проб, що вказує на участь простагландинів в патогенетичних ланках вірусного гепатиту В.

Шляхом логіко-математичного аналізу встановлювалася можливість використання показників, що досліджувалися, як прогностичних критеріїв тяжкості хвороби. Для цього вміст

біохімічних показників у хворих на НВV, визначений на початку хвороби, було оброблено за допомогою кластерного аналізу (рис. 2).

Аналізуючи отримане графічне зображення математично оброблених біохімічних даних, можна констатувати, що за виявленими при допомозі методу Пірсона дистанціями усі біохімічні показники можна розподілити на дві групи. Відповідно до цього перша група була позначена нами як кластер 1, а друга – як кластер 2. Кожний із досліджених показників (за допомогою методу К-середніх) був позначений як відповідний варіант, а заключні результати наведені у вигляді $M \pm m$ – середні значення та їх помилка.

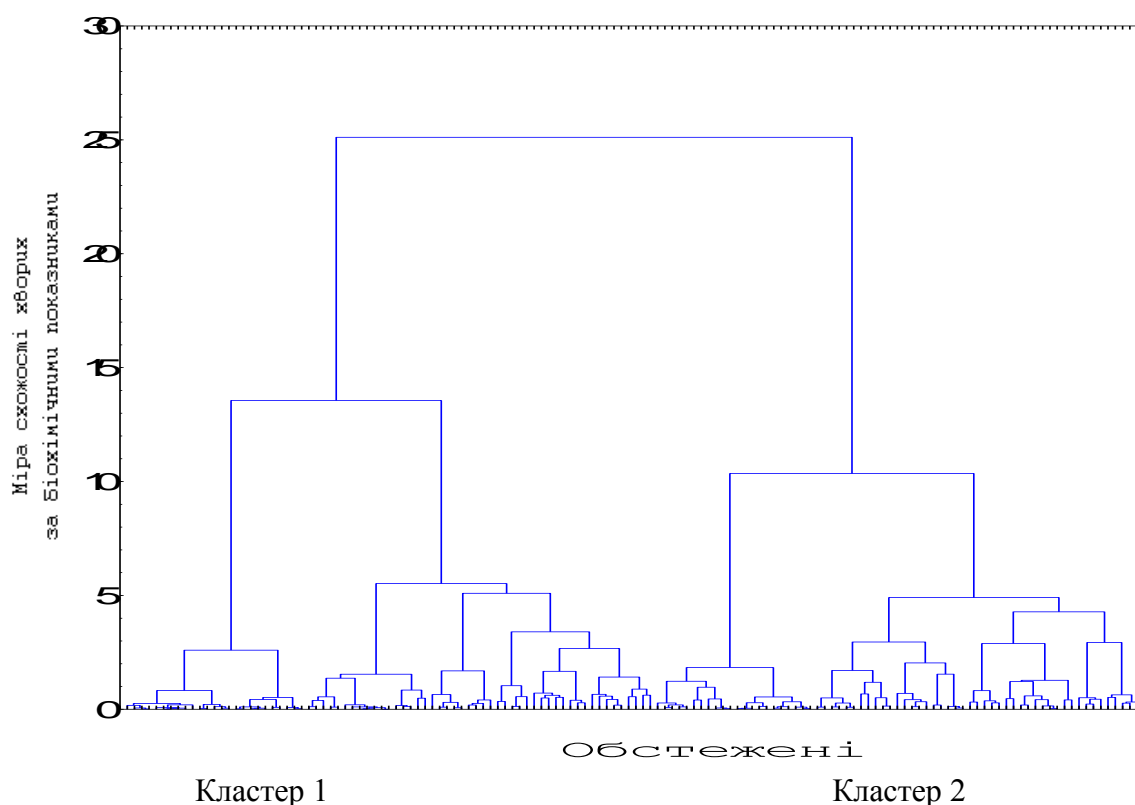


Рис. 2. Дендрограма біохімічних показників у хворих на гострий вірусний гепатит В (метод Уорда-Пірсона)

Ми відзначили ті показники, між якими в обох групах виявлена найбільша ($P < 0,05$) різниця: до першого кластеру віднесено хворих із середньотяжким перебігом хвороби, що підтверджують дані, одержані в результаті кластерного аналізу - рівень сулемової проби - $1,67 \pm 0,01$ мл., тимолової - $8,54 \pm 0,52$ од., АлАТ - $23,59 \pm 1,61$ ммоль/(л/год.), білірубіну - $175,02 \pm 6,49$ мкмоль/л, його прямої - $109,1 \pm 4,31$ мкмоль/л та непрямої - $67,14 \pm 3,91$ мкмоль/л фракцій, лужної фосфатази - $18,69 \pm 1,25$ од., а також рівень олеїнової $C_{18:1}$ - $23,46 \pm 2,6$ мкг/мл, ейкозатрієнової $C_{20:3}$ - $1,23 \pm 0,45$ мкг/мл кислот, простагландину E_1 - $48,27 \pm 9,37$ пг/мл; ці дані вірогідно відрізняються від

даних другого кластеру, що відповідає легкому перебігу хвороби: рівень сулемової проби - $1,81 \pm 0,01$ мл., тимолової - $4,52 \pm 0,33$ од., АлАТ - $16,40 \pm 1,59$ ммоль/(л/год.), білірубину - $84,52 \pm 4,34$ мкмоль/л, його прямої - $51,03 \pm 3,22$ мкмоль/л та непрямой - $33,49 \pm 1,94$ мкмоль/л фракцій, лужної фосфатази - $12,01 \pm 1,19$ од., а також $C_{18:1}$ - $14,96 \pm 2,04$ мкг/мл, $C_{20:3}$ - $2,70 \pm 0,58$ мкг/мл, PgE_1 - $17,86 \pm 4,94$ пг/мл. Перераховані вище показники - сулемова і тимолова проби, АлАТ, білірубін - відносять до загальноприйнятого біохімічного аналізу крові, їх рівень завжди враховувався при оцінці тяжкості хвороби (рівень білірубінемії при легкому перебігу – до 85 мкмоль/л, середньої тяжкості – 86 - 170 мкмоль/л – згідно з даними М.А.Андрейчина, 2001). Тому доцільно припустити, що рівень $C_{18:1}$, $C_{20:3}$ і PgE_1 також можна враховувати при оцінці тяжкості хвороби.

При середньотяжкому перебігу хвороби спостерігалось більш виражене підвищення вмісту $C_{18:1}$ ЖК у порівнянні з легким: ми припускаємо, це пов'язано з тим, що олеїнова кислота є домінуючою жирною кислотою в складі фосфатидилхоліну (лецитину) - з якого, головним чином, і складається поверхневий шар в усіх білок-ліпідних комплексах клітин. У розпалі НВВ при середньотяжкому перебігу проникливість мембран гепатоцитів більш виражена (це підтверджує достовірне підвищення АлАТ при середньотяжкому перебігу в порівнянні з легким), що свідчить про глибину патологічного процесу. Рівень ейкозатрієнової кислоти зафіксовано вірогідно менший при середньотяжкому перебігу хвороби в порівнянні з легким. Імовірно, це відбувається за рахунок найбільшого використання поліненасиченої $C_{20:3}$ ЖК як основного субстрату ліпідної пероксидації. Можливо, потрібно враховувати, що активація процесів перекисного окиснення ліпідів інтенсифікує каскад перетворень полієнових ЖК, які є попередниками простагландинів. У розпалі гострого вірусного гепатиту В зафіксовано підвищення вмісту PgE_1 достовірно більше при середньотяжкому перебігу порівняно з легким. На наш погляд, це свідчить про підвищену потребу його гепатопротекторних властивостей при перебігу середньої тяжкості.

При рецидиві НВВ відзначено (порівняно з розпалом хвороби) зниження вмісту ($P < 0,05$) показників ліпідного обміну, які досліджувались: тригліцеридів, жирних кислот: капринової, гептадеканової, олеїнової, ліноленої, ейкозатрієнової, $PgF_{1\alpha}$, PgE_1 , PgI_2 , а також спостерігалася тенденція до зниження вмісту β -ліпопротеїдів, холестерину, ЖК: тридеканової, міристинової, пентадеканової, гептадеканолевої, пальмітинової, лінолевої, арахідонової та $PgF_{2\alpha}$ (табл. 1). Проте рівень показників ліпідного обміну, досліджених при рецидиві, зафіксовано дещо підвищеним в порівнянні з контрольною групою, причому вірогідно збільшеним був вміст загальних ліпідів, тригліцеридів, вільного холестерину, НЕЖК, TxB_2 , $PgF_{1\alpha}$, PgE_2 .

Показники ліпідного обміну у хворих на вірусний гепатит В та його рецидиви

Показники		Розпал HBV n-51	Рецидив HBV n-24	Здорові особи n-30
Загальні ліпіди (г/л)		7,37±0,32*	7,70±0,85*	4,31±0,25
β-ліпопротеїди (ммоль/л)		2,67±0,13*	2,50±0,86	1,26±0,15
Тригліцериди (ммоль/л)		1,97±0,12* ⁰	1,12±0,18*	0,70±0,05
Загальний холестерин (ммоль/л)		6,89±0,22*	6,43±1,21	5,48±0,19
Вільний холестерин (ммоль/л)		2,50±0,20*	2,16±0,47*	1,120±0,007
НЕЖК (мкмоль/л)		508,85±22,40*	544,80±50,10*	395,01±24,80
ЖК (мкг/мл)	C ₁₀	0,93±0,20 ⁰	0,35±0,07	0,56±0,21
	C ₁₃	0,41±0,07	-	0,32±0,14
	C ₁₄	0,91±0,10*	0,57±0,17*	1,15±0,03
	C ₁₅	0,51±0,06	0,26±0,16	0,34±0,11
	C ₁₆	11,10±1,18	8,34±2,30	14,40±3,40
	C ₁₇	6,12±1,34 ⁰	0,70±0,24*	3,32±0,80
	C _{17:1}	0,65±0,19*	-	0,17±0,10
	C ₁₈	4,42±0,40	4,40±0,87	6,07±1,28
	C _{18:1}	23,46±2,34 ⁰	9,42±1,90*	19,20±4,41
	C _{18:2}	20,92±1,81*	14,70±3,50*	40,75±3,80
	C _{18:3}	2,37±0,82 ⁰	0,26±0,02	1,30±0,60
	C _{20:3}	1,87±0,37 ⁰	0,70±0,05*	3,75±1,17
	C _{20:4}	7,39±0,70*	5,10±1,53*	12,40±2,10
P _g (пг/мл)	TxB ₂	5,97±1,16*	7,26±1,53*	2,64±0,70
	PgF _{2α}	8,29±1,15	6,16±2,75	6,03±2,07
	PgF _{1α}	17,40±3,72 ^{0*}	2,16±0,19*	1,08±0,29
	PgE ₁	38,97±8,28 ⁰	9,26±1,99*	21,07±5,50
	PgI ₂	13,01±3,05 ⁰	1,56±0,92*	6,96±2,20
	PgE ₂	-	124,01±18,60*	4,43±1,62

Примітки: 1* - різниця вірогідна (P<0,05) у порівнянні з групою здорових осіб;
2⁰ - вірогідність різниці показників в розпалі HBV і при виникненні рецидивів (P<0,05).

При рецидиві хвороби досліджено різке збільшення концентрації PgE₂ - у розпалі захворювання визначалися його сліди; крім того, спостерігалася тенденція до зниження вмісту PgE₁ в сполученні з підвищенням PgE₂. Нами виявлено зниження при рецидиві HBV співвідношення 6-keto-PgF_{1α}/ TxB₂ до 0,21; цікаво відзначити, що при хронізації процесу, який спостерігався у 4-х із досліджених хворих, воно продовжувало знижуватися й склало 0,17.

Хворі цієї групи (рецидив HBV) скаржилися на загальну слабкість – 85%, анорексію – 73,5%, підвищення температури – 62%, нудоту – 50%, болісні відчуття в суглобах – 36,5%, біль голови – 36,5%, блювоту – 23%, диспепсію – 13%, шкірний висип – 10%; збільшення розмірів печінки виявлено у 88% хворих.

Не виключено, що зафіксоване зниження вмісту ЖК при рецидиві хвороби відбувається через виснаження системи їх синтезу. Щодо виявленого збільшення вмісту PgE₂ при рецидивах

треба враховувати, що PgE_2 у великих кількостях поглинається лімфоцитами й інгібує антитілозалежну цитотоксичність клітин-кілерів (Б.І.Кузник, 1989); при надлишку PgE_2 у сполученні з дефіцитом PgE_1 можлива активація В-лімфоцитів й пригнічення функції Т-лімфоцитів, що може надалі призвести до фіброзу печінки. Це підтверджує думку про несприятливий прогноз рецидивів з огляду на сучасні уявлення щодо перебудови метаболічних процесів печінки в напрямку активації фіброгенезу як основи розвитку хронічного гепатиту (Л.Л.Громашевська, 2001).

У нашій роботі було вивчено показники ліпідного обміну з урахуванням терапії; визначався їх вміст у сироватці крові до та після лікування: 42 хворих на HBV, які одержували базисну терапію – дотримання дієти № 5, режиму, вживання достатньої кількості рідини, полівітаміни й при необхідності сольові розчини типу “Трисоль” або 5% розчин глюкози; 58 хворих на HBV, у яких в комплексній терапії застосовували Ербісол (препарат зареєстрований Фармакологічним комітетом МОЗ України – протокол № 136 від 17.08.1994 р.) – по 2 мл внутрішньом’язово 1 раз на добу; 40 хворих на HBV, у яких в комплексній терапії застосовували Галстену (препарат зареєстровано Міністерством охорони здоров’я України за № 2236 від 10.06.97 р.) - по 10 крапель тричі на добу, через годину після їжі. Лікування починали після початку уремичного кризу. Щодо проведеної терапії виявлено, що тривалість наступних клінічних проявів захворювання вірогідно не відрізнялась у хворих усіх трьох репрезентативних груп ($P>0,05$): біль голови, порушення сну, сухість у роті, нудота, блювота, біль і тяжкість у правому підребер’ї, ахолічний кал, закреп, пронос. Виявлено, що швидше (порівняно з їх вмістом до лікування) вміст біохімічних показників знижується до контрольних значень: під дією Ербісолу – АлАТ - на 87,9%, білірубін - на 78,7% (під дією Галстени – на 83,6% і 65,4% відповідно та базисній терапії – на 66,1% і 66,2% відповідно); при використанні препарату Галстени – сулемова проба підвищується на 7,3% (препарату Ербісол – на 6,7% та базисній терапії – на 5,5%). Дані біохімічного дослідження сироватки крові до та після лікування показали, що в групі хворих, де застосовували Ербісол, наступні показники ліпідного обміну знижувались швидше, ніж в інших групах: PgE_1 – на 56,7% (на 36,8% - де застосовували Галстену), 6-keto- $PgF_{1\alpha}$ - на 45,8%, β -ЛПП - на 30,0% (при застосуванні Галстени – на 13,7% та базисній терапії – на 8,3%), ТГ – на 25,1% (при застосуванні Галстени – на 11,4%), TxB_2 – на 24,5% (у хворих, які отримували базисну терапію – на 2,6%), $PgF_{2\alpha}$ - на 24,5% (у хворих, які отримували базисну терапію – на 16,3%). У хворих, де в комплексній терапії було застосовано препарат Галстену, швидше знижувалися: загальний холестерин – на 14,0% (при застосуванні Ербісолу – на 7,7% та базисній терапії – на 3,0%), $PgF_{1\alpha}$ - на 13,2%, загальні ліпіди – на 11,9% (при застосуванні Ербісолу – на 11,3% та базисній терапії – на 2,8%), а також відбувалось модулювання рівня більшості ЖК до контрольних показників: C_{10} – на 45,7% (при базисній терапії – на 25,0% та при застосуванні Ербісолу – на 18,6%), C_{13} – на 30,6%

(при застосуванні Ербісолу – на 6,2%), C_{14} – на 112,5% (при базисній терапії – на 44,9%), C_{16} – на 145,4% (при базисній терапії – на 17,1%), C_{17} – на 77,7% (при базисній терапії – на 23,3% та при застосуванні Ербісолу – на 12,2%), C_{18} – на 124,2% (при базисній терапії – на 1,4%), $C_{17:1}$ – на 65,7%, $C_{18:1}$ – на 47,2%, $C_{18:3}$ – на 73,6% (при застосуванні Ербісолу – на 45,6%). При катamnестичному дослідженні протягом 1 року встановлено, що із 159 хворих, які отримували вищезазначену терапію, рецидив хвороби спостерігався у 4,4% хворих. Таким чином, отримані дані свідчать про вплив препаратів Ербісол, Галстена на показники ліпідного обміну у хворих на HBV.

ВИСНОВКИ

1. При комплексному дослідженні стану ліпідного обміну у хворих на гострий вірусний гепатит В встановлено підвищення ($P < 0,05$) вмісту тригліцеридів, загальних ліпідів, холестерину, β -ліпопротеїдів, неестерифікованих жирних кислот, гептадеканолевої ЖК, $PgF_{1\alpha}$, TxB_2 й тенденцію до збільшення рівню насичених і моноєнових жирних кислот, простацикліну, PgE_1 , $PgF_{2\alpha}$ та зниження показників полієнових (арахідонова, ліолева - $P < 0,05$) жирних кислот.
2. Ступінь змін у сироватці крові хворих на гострий вірусний гепатит В олеїнової ($29,04 \pm 2,19$ мкг/мл), ейкозатрієнової ($0,86 \pm 0,50$ мкг/мл) кислот і простагландину E_1 ($68,71 \pm 18,72$ пг/мл) при середньотяжкому перебігу хвороби більш ($P < 0,05$) виражений, ніж при легкому: $C_{18:1}$ - $20,12 \pm 2,07$ мкг/мл, $C_{20:3}$ - $2,48 \pm 0,48$ мкг/мл, PgE_1 - $21,61 \pm 5,18$ пг/мл, що має прогностичне значення у визначенні тяжкості патологічного процесу.
3. При вірусному гепатиті В спостерігається активізація циклооксигеназного шляху метаболізму похідних арахідонової кислоти: вірогідно підвищуються простагландин $F_{1\alpha}$, тромбоксан B_2 та простагландин E_1 при середньотяжкому перебігу, що може бути інформативним критерієм визначення активності інфекційного процесу й підтверджується виявленими корелятивними взаємозв'язками.
4. Зниження ($P < 0,05$) в сироватці крові капринової, гептадеканової, олеїнової, ліолевої, ейкозатрієнової кислот, простагландину $F_{1\alpha}$ та простацикліну, а також підвищення PgE_2 на тлі зниження PgE_1 відносно даних у розпалі хвороби свідчить про можливість розвитку рецидиву HBV.
5. Застосування вітчизняного препарату Ербісол сприяє більш швидкому зниженню вмісту β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, простагландину $F_{2\alpha}$, простагландину E_1 , простацикліну, тромбоксану B_2 , а препарату Галстени – загальних ліпідів, загального холестерину, простагландину $F_{1\alpha}$, нормалізації рівня більшості жирних кислот.

Перелік опублікованих робіт

1. Козько В.М., Винокурова О.М. Прогностичне значення ейкозаноїдів і вільних жирних кислот при різних варіантах вірусного гепатиту В // Лабораторна діагностика.–2001.- № 4. – С. 3-7.
2. Козько В.Н., Винокурова О.Н. Сложные липиды крови у больных острым вирусным гепатитом В // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. – Киев: ДИА, 2001. – С. 107-111.
3. Винокурова О.Н. Липидный обмен у больных острым вирусным гепатитом В // Медицина сегодня и завтра. – 2001. - № 2. – С. 66-70.
4. Деякі біохімічні показники у хворих на гострий вірусний гепатит В. В.А.Мішенін, Г.І.Граділь, О.М.Винокурова, В.Г.Ткаченко, В.М.Козько // Експериментальна і клінічна медицина. – 1999. - № 2. – С. 138-140.
5. Винокурова О.М. Стан основних показників ліпідного обміну хворих на гострі вірусні гепатити А і В та можливості його корекції // Медицина сегодня и завтра.–1998.-№ 1(4). – С. 69-72.
6. Патент 30697А Україна, МКІ А 61 К 31/41. Спосіб лікування хворих на гострі вірусні гепатити. В.А.Мішенін, О.М.Винокурова, В.М.Козько. (UA) - №98041998; Заявл. 21.04.98; Опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.
7. Винокурова О.Н. Проблемы вирусного гепатита В и состояние заболеваемости гепатитами по данным областной клинической инфекционной больницы // Медицина сегодня и завтра. – 1997. - № 2. – С. 34-35.
8. Імунологічні показники і продукція інтерлейкіну 1 β у хворих на хронічний гепатит С. В.М.Козько, В.А.Мішенін, О.Є.Бондар, В.Г.Ткаченко, О.М.Винокурова, Г.О.Соломенник // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Нейроінфекції і інші інфекційні хвороби”. – Харків. – 2001. - С. 217-219.
9. Винокурова О.Н. Жирнокислотный спектр липидов у больных острым вирусным гепатитом В // Збірник тез. конференції молодих вчених “Медицина третього тисячоліття”. – Харків. – 2001. – С. 58-59.
10. Критерии хронизации при вирусных гепатитах С и В+С по данным ультразвукового исследования. В.Н.Козько, Г.И.Градиль, В.А.Мишенин, В.Г.Ткаченко, О.Н.Винокурова, А.Е.Бондарь, М.А.Чибисова // VI Российско-Итальянская научная конференция “Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика”. – Санкт-Петербург. – 2000. – С. 115.
11. Результати біохімічного дослідження в ранньому періоді реконвалесценції у хворих на вірусний гепатит, які отримували в комплексному лікуванні магніто-лазерну терапію. В.М.Козько, Г.І.Граділь, В.Ф.Пилипченко, В.Г.Ткаченко, О.М.Винокурова, О.О.Шагаєв // Матеріали XII Международной научно-практической конференции “Применение лазеров в медицине и биологии”. – Харьков. – 1999. – С. 112.

12. Клінічна картина мікст-форм гепатиту В і С в умовах м. Харкова. В.М.Козько, О.М.Винокурова, Г.І.Граділь, В.А.Мішенін, В.Г.Ткаченко // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Вірусні гепатити. СНІД”. – Запоріжжя. – 1999. - С. 50-51.

13. Клініко-біохімічні показники у хворих на вірусний гепатит при застосуванні в комплексному лікуванні магніто-лазерної терапії. В.М.Козько, Г.І.Граділь, В.Г.Ткаченко, О.М.Винокурова // X международная научно-практическая конференция “Применение лазеров в медицине и биологии”. – Харьков. – 1998. – С. 67.

14. Винокурова О.М., Козько В.М., Граділь Г.І. Порівняльна характеристика лепротекту з іншими гепатопротекторами при лікуванні гострих вірусних гепатитів // Матеріали V з’їзду інфекціоністів України “Актуальні питання клінічної інфектології”. – Тернопіль. – 1998. – С. 22-24.

15. Винокурова О.М., Мішенін В.А. Стан ліпідного обміну у хворих на гепатит А // Матеріали V з’їзду інфекціоністів України “Актуальні питання клінічної інфектології”. – Тернопіль. – 1998. – С. 24-25.

16. Мішенін В.А., Винокурова О.М. Порівняльна характеристика гепатопротекторів при лікуванні гострих вірусних гепатитів // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України “Нове в діагностиці і лікуванні вірусних хвороб”. – Суми-Тернопіль. – 1997. - С. 27-28.

Анотація

Винокурова О.М. Стан показників ліпідного обміну і їх прогностичне значення у хворих на гострий вірусний гепатит В та його рецидиви. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського АМН України, Київ, 2001.

У дисертації викладено результати клініко-біохімічних обстежень 182 хворих на вірусний гепатит В. Визначено особливості клінічної картини НВВ, динаміку змін біохімічних показників в залежності від тяжкості хвороби; враховано епідеміологічні аспекти. При дослідженні стану процесів ліпідного обміну у хворих на НВВ встановлено підвищення в розпалі хвороби вмісту в сироватці крові неестерифікованих жирних кислот (насичених і моноєнових), загальних ліпідів, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів, холестерину, активності простагландинів та зниження вмісту поліненасичених ЖК; зафіксовано зниження співвідношення 6-keto-PgF_{1 α} /TxB₂ до 2,17. Виявлено критерійно визначні показники тяжкості хвороби – вміст олеїнової, ейкозатрієнової кислот, простагландину E₁ та вперше – показники ліпідного обміну, які свідчать про можливість розвитку рецидиву НВВ (зниження ЖК C₁₀, C₁₇, C_{18:1}, C_{18:3}, C_{20:3} та PgF_{1 α} , PgI₂, підвищення PgE₂ на тлі зниження PgE₁). Встановлено, що глибина порушень ліпідного обміну знаходиться в залежності від тяжкості хвороби. Вивчено корелятивні зв'язки між показниками ліпідного обміну та клініко-патогенетичними ланцюгами НВВ. Отримано дані про вплив нового вітчизняного препарату Ербісол та препарату Галстени на показники ліпідного обміну (Pg, ЖК).

Ключові слова: вірусний гепатит В, ліпідний обмін, рецидив, прогностичні критерії.

Аннотация

Винокурова О.Н. Состояние показателей липидного обмена и их прогностическое значение у больных острым вирусным гепатитом В и его рецидивы. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В.Громашевского АМН Украины, Киев, 2001.

В диссертации изложены результаты клинико-биохимических обследований 182 больных вирусным гепатитом В. Определены особенности клинической картины HBV, динамика изменений общепринятых биохимических показателей (сулемовая и тимоловая пробы, АлАТ, билирубин) в зависимости от тяжести болезни; длительность клинических симптомов изменялась в зависимости от тяжести заболевания, достигая наибольших значений при тяжелой форме HBV, что соответствовало максимальной концентрации в сыворотке крови билирубина, АлАТ и тимоловой пробы при тяжелой форме и наиболее низкому содержанию сулемовой – в сравнении с легким, среднетяжелым течением у больных острым вирусным гепатитом В. Учтены эпидемиологические аспекты. При исследовании состояния липидного обмена у больных вирусным гепатитом В установлено повышение содержания в сыворотке крови β -липопротеидов, неэстерифицированных жирных кислот, общих липидов, триглицеридов, холестерина, активности простагландинов P_gF_{1 α} и TxB₂ - P<0,05, 6-keto-P_gF_{1 α} , P_gE₁, P_gF_{2 α} , а также насыщенных жирных кислот за счет каприновой, тридекановой, гептадекановой, пентадекановой и моноеновых – гептадекановой (P<0,05) и олеиновой жирных кислот и снижение содержания полиненасыщенных ЖК – арахидоновой и линолевой (P<0,05), эйкозатриеновой. В период клинического выздоровления выявлена тенденция к снижению в сыворотке крови больных острым вирусным гепатитом В неэстерифицированных жирных кислот, общих липидов, β -липопротеидов, триглицеридов, общего и свободного холестерина, однако их содержание оставалось повышенным (P<0,05) относительно содержания данных показателей в сыворотке крови здоровых лиц; аналогичная тенденция в период выздоровления выявлена в отношении жирных кислот – установлено модулирование их уровня к показателям контрольной группы. Выявлены показатели, которые можно использовать как критерии тяжести болезни: олеиновая, эйкозатриеновая кислоты, простагландин E₁ и впервые – показатели липидного обмена, которые свидетельствуют о возможности развития рецидива HBV (снижение в сыворотке крови больных вирусным гепатитом жирных кислот: каприновой, гептадекановой, олеиновой, линоленовой, эйкозатриеновой, P_gF_{1 α} , P_gI₂ и P_gE₁ на фоне повышения P_gE₂). Наиболее глубокие нарушения липидного обмена выявлены при среднетяжелом течении болезни по сравнению с легким: за счет

ТГ, ЖК – тридекановой, пальмитиновой, гептадекановой, стеариновой, олеиновой, линолевой, линоленовой, эйкозатриеновой, простагландина E_1 , соотношения $6\text{-keto-PgF}_{1\alpha}/\text{TxB}_2$ (зафиксировано снижение соотношения $6\text{-keto-PgF}_{1\alpha}/\text{TxB}_2$ до 2,17; при среднетяжелом течении – 1,21, легком – 2,62). Выявлены коррелятивные связи между показателями липидного обмена и проявлениями клинических, патогенетических синдромов острого вирусного гепатита В (например, между уровнем АлАТ и PgE_1 выявлена средней силы положительная корреляционная связь - $r=+0,50$, $P<0,05$). Установлено более быстрое снижение уровня показателей липидного обмена при применении в комплексной терапии отечественного препарата Эрбисол (β -ЛП, ТГ, Pgl_2 , $\text{Pgf}_{2\alpha}$, Pge_1 , TxB_2) и препарата Галстены (общих липидов, общего холестерина, $\text{Pgf}_{1\alpha}$, модулирование уровня C_{10} , C_{13} , C_{14} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , $C_{17:1}$, $C_{18:1}$, $C_{18:3}$ жирных кислот).

Ключевые слова: вирусный гепатит В, липидный обмен, рецидив, прогностические критерии.

Annotation**Vinokurova O.M. The state of lipid metabolism indices and their prognostic significance in patients with acute viral hepatitis B and its relapses. - Manuscript.**

Thesis for a candidate's degree in specialty 14.01.13. – infectious diseases. – Institute of Epidemiology and Infectious Diseases named after L.V.Gromashevsky AMS, Ukraine, Kyiv, 2001.

The thesis represents the results of clinical biochemical investigations of 182 patients with viral hepatitis B. The particularities of HBV clinical picture and dynamics of biochemical index changes depending on the severity of the disease were revealed and epidemiological aspects of HBV-infection were considered. The investigation of lipid metabolism state in patients with HBV showed an increasing level of free fatty acids (saturated and monoenic), general lipids, β -lipoproteins, triglycerols, cholesterol contents and prostaglandin activity and a decrease in polyunsaturated fatty acids and 6-keto-PgF_{1 α} /TxB₂ ratio down to 2.17 in blood serum during the acute state of the disease. On the basis of the investigation of lipid metabolism, prognosis for significant criteria of decreasing of C₁₀, C₁₇, C₁₈, C_{18:1}, C_{18:3}, C_{20:3}, PgF_{1 α} , PgI₂, contents, and increasing of PgE₂ and decreasing PgE₁ in possible HBV infection relapses was worked out. The dependence of the severity of lipid metabolism disturbance on the clinical course and was proved. The correlational links between lipid metabolism indices and HBV clinico-pathogenetic chains were studied. The properties of a medicine Erbisol and Galstena were proved by the data of lipid metabolism indices (Pg, FA).

Key words: viral hepatitis B, lipid metabolism, relapse, prognostic criteria.

Скорочення

АлАТ	- аланінамінотрансфераза
ЖК	- жирні кислоти:
С ₁₀	- капринова
С ₁₃	- тридеканова
С ₁₄	- міристинова
С ₁₅	- пентадеканова
С ₁₆	- пальмітинова
С ₁₇	- гептадеканова
С _{17:1}	- гептадеканолева
С ₁₈	- стеаринова
С _{18:1}	- олеїнова
С _{18:2}	- ліолева
С _{18:3}	- ліноленова
С _{20:3}	- ейкозатрієнова
С _{20:4}	- арахідонова
β-ЛП	- β-ліпопротеїди
ЛО	- ліпідний обмін
ЛФ	- лужна фосфатаза
зЛ	- загальні ліпіди
НЕЖК	- неестерифіковані жирні кислоти
ТГ	- тригліцериди
зХЛ	- загальний холестерин
вХЛ	- вільний холестерин
НВV	- вірусний гепатит В
Рg	- простагландин
Тх	- тромбоксан