

системи гемостазу у цих хворих проходила швидше і позитивна динаміка спостерігалася вже з 7 - 10 доби післяопераційного періоду.

Семи (17,2%) хворим лапароскопічно під УЗ-моніторингом було виконано дренування кіст з використанням катетеру Фолі. У 5 (71,4%) з них кіста ускладнилась нагноєнням. Після проведення мініінвазивного втручання покращення стану хворих та нормалізація клініко-лабораторних показників системи гемостазу відбувалося на 4 - 16 добу післяопераційного періоду.

У післяопераційному періоді померло 2 (4,87%) хворих, після мініінвазивних втручань летальних випадків не було.

Список літератури

Архангельський В.В. Лечение ложных кист поджелудочной железы /В.В.Архангельський, А.В.Шабунин, А.Ю.Лукин //Анналы хирург. и гепатологии. - 1999. - Т.4, №1. - С. 44-48.

Богданов В.Е. Выбор способа лечения панкреатических псевдокист /В.Е. Богданов, Е.А.Корымасов //Неотложная и специальная хирургическая помощь: тезисы докладов I конгр. московских хирургов. - М.: Геос, 2005. - С. 277-278.

Бойко А.В. Методы ультразвуковой ди-

апедевтики в лечении кисты и абсцесса поджелудочной железы /А.В. Бойко, П.И.Пустовойт //Клин. хир. - 2003. - №1. - С. 39-40

Лапароскопічна хірургія псевдокіст підшлункової залози /О.Д.Шаталов, В.В.Хацко, С.О.Шаталов [и др.] // Практична медицина. - 2006. - Т.12, №1. - С. 61-64.

Новый поход в лечении больных хроническим панкреатитом, осложненным псевдокистой поджелудочной железы /В.М.Копчак, И.В.Хом'як, М.И.-

Тодоров, П.П.Макогончук //Клін. хірургія. - 2003. - №6. - С. 58-59.

Тактика лікування псевдо кіст підшлункової залози /І.О.Геленко, Д.Г.Дем'янюк, О.А.Крижанівський, П.П.Сакевич //Матеріали XXI з'їзду хірургів України. - Запоріжжя, 2006. - С. 141-144.

Хірургія піджелудочної залози /[Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Радзиховський А.П.]. - Симферополь: Таврида, 1997. - 560 с.

Жупанов А.А., Покидько М.И., Желиба Н.Д., Богачук М.Г. К ВОПРОСУ ЛЕЧЕНИЯ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. В статье представлены результаты лечения 41 больного с кистами поджелудочной железы, которым были выполнены внешнее и внутреннее дренирование кист, а также использованы миниинвазивные оперативные вмешательства.

Ключевые слова: панкреонекроз, псевдокиста поджелудочной железы, хирургическое лечение.

Zhupanov A.A. Pokidko M.I., Zheliba N.D., Bogatchuk M.G. TO THE QUESTION OF PANCREATIC PSEUDOCYSTS TREATMENT

Summary. This paper presents the results of surgical treatment of 41 patients with cysts of pancreas who were carried out external and internal drainage of the cyst using miniinvasive surgery.

Key words: pancreatic necrosis, pseudocyst of pancreas, surgical treatment.

Стаття надійшла до друку 02.12.2013р.

Жупанов Олександр Анісімович - к.м.н., доц. кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 066 747-96-17; asklepy@ucr.net

Покидько Марія Іванівна - д.м.н., проф. кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 26-98-14

Желиба Микола Дмитрович - д.м.н., проф. кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 998-99-08

Богачук Максим Григорович - магістр кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 26-98-14

© Пентюк Н.О.

УДК: 616.83-005:577.1:542.231.2:616.36-004

Пентюк Н.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна)

МІКРОНУТРИЄНТНІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ ДЕТЕРМІНАНТИ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

Резюме. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) реєструється у 7,6% здорових осіб (n=118), 29% хворих на хронічні гепатити (n=245) та у 77% хворих на цироз (n=113). Вміст гомоцистеїну (ГЦ) в сироватці крові хворих не залежить від статі, слабо

корелює з віком ($r=0,22-0,25$, $p<0,05$) та є вірогідно вищим у пацієнтів з алкогольним ураженням печінки. Головною мікронутрієнтною детермінантою рівня ГЦ у хворих на хронічні гепатити та цироз є статус фолату в сироватці крові ($r=-0,44$, $-0,39$, $p<0,05$). Дефіцит фолату реєструється у 8 та 61% хворих на хронічні гепатити і цироз печінки, відповідно. Рівень ГЦ в сироватці крові хворих на хронічні гепатити корелює із стадією фіброзу, ступенем стеатозу та некрозапальною активністю ($r=0,63$, $0,38$, $0,19$, $p<0,05$). Рівень ГЦ в сироватці крові хворих на цироз корелює з рівнем альбумінів ($r=-0,30$, $p<0,05$). Найбільш важка ГЦ реєструється у хворих із гепаторенальним синдромом. Вміст ГЦ при декомпенсованому цирозі корелює із рівнем креатиніну сироватки крові та швидкістю клубочкової фільтрації ($r=0,55$, $-0,40$, $p<0,05$).

Ключові слова: хронічні гепатити, цироз печінки, гомоцистеїн, фолієва кислота, клубочкова фільтрація.

Вступ

Гіпергомоцистеїнемія (ГЦ) є визнаним незалежним фактором ризику атеротромботичних та нейродегенеративних захворювань, остеопорозу, патології нирок, тератогенезу та канцерогенезу [Maron, Loscalzo, 2009; Schalinke, Smazal, 2012]. Патогенна дія надлишку гомоцистеїну (ГЦ) опосередковується через гальмування процесів метилювання, ковалентну модифікацію білків, ініціювання оксидативного стресу та порушення обміну вазоактивних метаболітів [Пентюк, 2003; McCully, 2009]. Серед причин ГЦ розглядають генетичний поліморфізм ферментів обміну ГЦ (метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін- β -синтази), дефіцит вітамінів В6, В12 та В9, які забезпечують функціонування ферментів утилізації ГЦ, ниркову недостатність, застосування деяких лікарських препаратів, алкоголізм [Пентюк, 2003].

Останні дослідження дають підстави вважати, що ГЦ може бути причетна до прогресування хронічних захворювань печінки. Зокрема було показано, що високі рівні ГЦ та мутація С677Т гену метилентетрагідрофолатредуктази асоціюється з більш високими темпами прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С [Adinolfi et al., 2005; Borgia et al., 2009; Petta et al., 2012]. В той же час поширеність ГЦ при хронічних захворюваннях печінки різної етіології та її мікронутрієнтні та метаболічні детермінанти залишаються мало дослідженими. Тому метою дослідження стало: вивчити поширеність ГЦ у хворих на хронічні гепатити та цироз печінки та визначити її зв'язок із важкістю та етіологією захворювання, забезпеченістю вітамінами В6, В9, В12 та функціональним станом нирок.

Матеріали та методи

Обстежено 245 хворих на хронічні гепатити (ХГ, вік $38,9\pm 0,86$ років) та 113 хворих на цироз печінки (ЦП, вік $50,9\pm 1,01$ років). У 89 хворих на ХГ було діагностовано ХГ С, у 40 - ХГ В, у 23 - ХГ В+С, у 38 хворих - неалкогольний стеатогепатит, у 30 - ХГ вірусно-алкогольної та у 25 - алкогольної етіології. У 125 хворих на ХГ вірусної та вірусно-алкогольної етіології з метою оцінки морфологічних змін печінки була проведена черезшкірна пункційна біопсія та визначені ступінь активності гепатиту, стадія фіброзу за METAVIR [Bedossa, Poynard, 1996], а також ступінь стеатозу печінки [Monto et al., 2002]. У 48 пацієнтів із ЦП була виявлена вірусна етіологія захворювання, у 23 - вірусно-алкогольна, у 42 - алкогольна етіологія. Контрольну групу склали 118 практично здорових осіб (вік $39,5\pm 1,16$ років).

Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (Axis-Shield). Вміст фолієвої кислоти в сироватці крові визначали мікробіологічним методом (Alpco Diagnostics). Рівень фолату вище 6 мкг/л розглядався як нормальний, а нижче 3 мкг/л - як дефіцитний. Забезпеченість хворих піридоксином оцінювали за ПАЛФ-ефектом, який характеризується ступенем активації піридоксин-залежного еритроцитарного ферменту АСТ при додаванні піридоксальфосфату [Спиричев, 1984]. Значення ПАЛФ-ефекту менше 75% розцінювали як оптимальну забезпеченість, а його підвищення понад 80% - як ознаку нестачі вітаміну В6. Забезпеченість кобаламіном визначалась за екскрецією метилмалонової кислоти (ММК) з сечею [Снегирева, 1972]. Екскреція ММК менше 20 мкг/г креатиніну сечі розглядалась як оптимальна забезпеченість, вище 25 мкг/мг - як дефіцит В₁₂. Швидкість клубочкової фільтрації оцінювали за формулою MDRD. Статистичну обробку даних проводили в "MS Excel XP".

Результати. Обговорення

Встановлено, що синдром ГЦ є частим метаболічним порушенням у хворих на хронічні захворювання печінки. Вміст ГЦ у пацієнтів із ХГ і ЦП в 1,5 та 2,2 рази, відповідно, перевищував такий у здорових осіб (табл. 1). Персентильний аналіз засвідчив, що у 80% обстежених здорових осіб ($P_{10} - P_{90}$) вміст ГЦ коливався в межах 7,31 - 12,4 мкмоль/л. Високі нормальні рівні ГЦ ($P_{90} - P_{95}$) знаходилися в межах 12,4 - 15,0 мкмоль/л, а високі - перевищували 15 мкмоль/л. Водночас при ХГ і ЦП відмічалось зміщення відповідних рівнів ГЦ у бік більш високих значень. Так проміжок $P_{10} - P_{90}$ у хворих на ХГ відповідав 8,45 - 19,8, а у хворих на ЦП - 13,4 - 28,9 мкмоль/л. Щонайменше у 65% хворих на ЦП ($P_{25} - P_{90}$) реєструвалась м'яка ГЦ (15-30 мкмоль/л) і щонайменше у 5% хворих (P_{95}) мала місце помірна ГЦ (>30 мкмоль/л).

Ранжування рівнів ГЦ за відомими рекомендаціями [Jacobsen, 1998] показало, що оптимальний сироватковий рівень цієї амінокислоти зустрічається у 79% практично здорових осіб, у 29% хворих на ХГ та лише у 3% пацієнтів з ЦП (табл. 2). Частка осіб з ГЦ при ЦП є майже вдвічі більшою, ніж у практично здорових осіб та в 2,7 рази більшою, ніж при ХГ, і складає 77%.

Виявлені певні статеві та вікові відмінності в рівнях ГЦ. Так, у практично здорових жінок вміст ГЦ в сироватці крові був вірогідно нижчим, ніж у чоловіків

Таблиця 1. Метрологічні параметри вмісту ГЦ в сироватці крові здорових осіб, хворих на ХГ та ЦП.

№	M±m	σ	Меді-ана	Процентилі					
				5%	10%	25%	75%	90%	95%
1	Здорові особи, n=118								
	9,37±0,21	2,33	9,00	6,28	7,31	8,24	9,60	12,4	15,0
2	Хворі на хронічні гепатити, n=245								
	13,6±0,29 p _{1,2} <0,001	4,48	13,0	7,90	8,45	9,90	15,5	19,8	22,7
3	Хворі на цироз печінки, n=113								
	20,8±0,58 p _{1,2} <0,001 p _{2,3} <0,001	6,17	19,9	12,0	13,4	16,3	24,7	28,9	30,9

Таблиця 2. Ранжування рівнів ГЦ в сироватці крові здорових осіб, хворих на ХГ і ЦП.

Вміст ГЦ в сироватці крові	Практично здорові особи, n=118		Хворі на ХГ, n=245		Хворі на ЦП, n=113	
	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%
Оптимальний, ≤10 мкмоль/л	93	78,8	72	29,0*	3	2,7*#
Високий нормальний, >10 ≤15 мкмоль/л	16	13,6	103	42,0*	23	20,3*#
Високий, >15 мкмоль/л	9	7,6	70	29,0*	87	77,0*#

Примітки: * - p<0,05 щодо групи практично здорових осіб, # - p<0,05 щодо групи хворих на ХГ.

(8,74±0,24 проти 9,63±0,27 мкмоль/л). В той же час у чоловіків і жінок, хворих на ХГ та ЦП, вміст ГЦ суттєво не відрізнявся. При цьому і у здорових осіб і у хворих на ХГ та ЦП вміст ГЦ зростав по мірі збільшення віку (коефіцієнт кореляції r=0,25, 0,22, 0,23, відповідно, p<0,05).

Як відомо, однією з причин ГГЦ є погіршення забезпеченості вітамінами B₉, B₆, B₁₂, які є коферментами ензимів утилізації ГЦ. З'ясувалось, що у хворих на ХГ та ЦП реєструється суттєве погіршення забезпеченості вітаміном B₉ порівняно з таким у практично здорових осіб (табл. 3), свідченням чого є зниження рівня фолату в сироватці крові (на 14 та 94%, відповідно), зменшення частки осіб з оптимальною забезпеченістю та зростання частки осіб із дефіцитом фолієвої кислоти. Так, якщо в 77% здорових осіб реєструвався нормальний рівень фолату і лише в 1,6% - дефіцитний, то при ХГ частка осіб з оптимальною забезпеченістю зменшилася до 55%, а частка осіб із дефіцитним рівнем - зросла до 8%. Ці явища ще більше посилювались у хворих на ЦП, і в жодного обстеженого пацієнта не визначався оптимальний рівень, а у 61% - виявлявся дефіцит фолату. Що стосується забезпеченості вітамінами B₁₂ та B₆, то, відповідно, лише в 8 та 4% пацієнтів із ЦП визначався дефіцит цих мікронутрієнтів. Кореляційний аналіз засвідчив, що вміст ГЦ у хворих на ХГ і ЦП помірно обернено корелює з рівнем фолату в сироватці крові, в той час як слабкі кореляційні зв'язки між показниками за-

безпеченості вітамінами B₁₂ та B₆ та рівнем ГЦ реєструвались у хворих на ХГ, але не у хворих на ЦП.

При аналізі важкості ГГЦ в залежності від етіології захворювання встановлено, що у хворих з алкогольним гепатитом вміст ГЦ в сироватці крові був на 22% вищим, ніж у пацієнтів із ХГ вірусної етіології (16,1±0,82 проти 13,5±0,54 мкмоль/л, p<0,05), а у пацієнтів з алкогольним ЦП - на 27% вищим, ніж у пацієнтів із вірусним ЦП (23,0±1,07 проти 18,1±0,85 мкмоль/л, p<0,05).

З'ясувалось, що у хворих на ХГ вміст ГЦ в сироватці крові тісно пов'язаний із важкістю морфологічних змін в печінці, і, найбільшою мірою, із важкістю фіброзу печінки. Навіть у хворих з мінімальним фіброзом (0-1 балів за METAVIR) вміст ГЦ вірогідно перевищував такий у здорових осіб і складав 10,5±0,34 мкмоль/л. У пацієнтів з виразним фіброзом (2 бали) вміст ГЦ складав 12,6±0,50 мкмоль/л, а у пацієнтів з важким фіброзом (3-4 бали) - практично вдвічі перевищував такий у здорових і сягав 18,6±0,83 мкмоль/л. Виявилось, що ГГЦ також певною мірою пов'язана із ступенем ожиріння печінки. У пацієнтів з мінімальним стеатозом вміст ГЦ виявляв тенденцію до зростання, а у хворих з важким стеатозом на 40% перевищував такий у осіб без стеатозу (12,9±0,68 та 16,1±0,83 проти 11,6±0,66 мкмоль/л). Кореляційний аналіз засвідчив, що рівень ГЦ у хворих на ХГ тісно корелює із стадією фіброзу (r=0,63, p<0,001), помірно корелює із ступенем стеатозу (r=0,38, p<0,001) та досить слабо корелює із важкістю некрозапальних змін за даними біопсії (r=0,19, p<0,05).

У хворих на ЦП вміст ГЦ виявляв тенденцію до зростання по мірі збільшення важкості захворювання і слабо вірогідно корелював із бальною шкалою за Child-Turcotte-Pugh (r=0,22, p<0,02). Середній вміст ГЦ у пацієнтів ЦП класу А складав 19,0±1,02, класу В - 20,1±0,87, класу С - зростав до 22,7±1,02 мкмоль/л. Рівень альбумінів в сироватці крові, вагомий показник синтетичної функції печінки, вірогідно обернено корелював із рівнем ГЦ (r=-0,30, p<0,01). Декомпенсація захворювання та падіння фільтраційної функції нирок у хворих на ЦП асоціюється із суттєвим посиленням ГГЦ. Так у пацієнтів з гепаторенальним синдромом 2 типу середній вміст ГЦ в сироватці крові був в 1,4 рази вищим, ніж у пацієнтів з асцитом і збереженою нирковою функцією (26,1±1,19 проти 19,1±0,60 мкмоль/л, відповідно). Вміст ГЦ в сироватці крові хворих з декомпенованим ЦП виявляв помірний кореляційний зв'язок із рівнем креатиніну та швидкістю клубочкової фільтрації (r=0,55, -0,40, відповідно p<0,001).

Таким чином, ГГЦ є частим метаболічним порушенням у хворих на хронічні захворювання печінки і реєструється у 29 та 77% хворих на ХГ та ЦП, відповідно. Отримані нами дані свідчать, що у всіх пацієнтів з ХГ та переважної більшості хворих на ЦП важкість ГГЦ відповідала критеріям легкої (15 - 30 мкмоль/л), в той же час більше 5% хворих на ЦП мали середньо важку ГГЦ (31-

100 мкмоль/л).

Ми показали, що рівень гомоцистеїнемії у пацієнтів з ХГ і ЦП виявляє деяку залежність від віку хворих, що узгоджується з даними великого популяційного дослідження Hordaland Homocysteine Study [Nurk et al., 2001]. Раніше було продемонстровано, що в загальній популяції чоловіки мають вищий вміст ГЦ в крові, ніж жінки [Андрушко, 2008]. Нами не було знайдено достовірних відмінностей у рівні ГЦ серед жінок і чоловіків із ХГ та ЦП, хоча такі відмінності реєструвались у здорових осіб.

Отримані нами дані щодо підвищених рівнів ГЦ у хворих на хронічні захворювання печінки узгоджуються з результатами окремих робіт. Зокрема було показано, що у хворих на ХГ С та неалкогольний стеатогепатит реєструються суттєво вищі рівні ГЦ, ніж у здорових осіб [Toniutto et al., 2008; Borgia et al., 2009; Mustafa et al., 2012; Carvalho et al., 2013]. За даними Bosy-Westphal et al. [2003] та Culafic et al. [2013] вміст ГЦ в сироватці хворих на ЦП є вірогідно вищим, ніж у пацієнтів з ХГ. В той же час літературні дані щодо поширеності ГГЦ у хворих на ХГ і ЦП досить різняться. Так в роботі Mustafa et al. [2012] зазначається, що ГГЦ виявлялась у 91% хворих на ХГ С. В дослідженні Ventura et al. [2005] продемонстровано, що підвищений рівень ГЦ реєструвався у 41% хворих на ЦП та 15% хворих на ХГ (130 обстежених пацієнтів). Отримані нами дані засвідчили вищу поширеність ГГЦ, що певною мірою може бути обумовлено більшою кількістю обстежених хворих. Крім того відомо, що поширеність ГГЦ виявляє значну варіабельність від етнічної приналежності та інших демографічних чинників [Maron, Loscalzo, 2009], тому не виключено, що частота ГГЦ серед хворих української популяції відрізняється від інших.

Серед основних причин ГГЦ розглядають генетичний поліморфізм ферментів обміну ГЦ (метилентетрагідрофолатредуктази, цистатіонін-β-синтази), дефіцит вітамінів В₆, В₁₂ та В₉, які забезпечують функціонування ферментів утилізації ГЦ, ниркову недостатність, зловживання етанолом [Пентюк та ін., 2003]. Наші дані підтверджують той факт, що зловживання алкоголем сприяє підвищенню рівнів ГЦ. Можливими причинами формування ГГЦ при зловживанні алкоголю є порушення процесів метилювання та транссульфування, що веде до надмірного накопичення ГЦ [Sylwik, Chrostek, 2010].

Печінка, як відомо, є центральним органом метаболізму ГЦ, утилізація якого здійснюється шляхами транссульфування та реметилювання. Шлях транссульфування полягає в перетворенні ГЦ до цистеїну за участю двох піридоксальзалежних ензимів: цистатіонін-β-синтетази та цистатіонін-γ-ліази. Шлях реметилювання полягає у ресинтезі метіоніну з ГЦ за участю кобаламінзалежної метіонінсинтази, яка використовує 5-метилтетрагідрофолат як донор метильної групи [Пентюк та ін., 2003]. Тісний зв'язок між рівнем ГЦ в популяції та забезпеченістю вітамінами В₉, В₁₂ та В₆ продемонстровано в багатьох дослідженнях [McCully, 2009; Maron, Loscalzo, 2009;

Таблиця 3. Забезпеченість вітамінами В₉, В₆ та В₁₂ здорових осіб, хворих на ХГ та ЦП (M±m, %).

Показники	Групи обстежених		
	Здорові, n=60	ХГ, n=109	ЦП, n=76
Забезпеченість вітаміном В ₉			
Фолієва кислота сироватки крові, мкг/л	6,78±0,13	5,93±0,11*	3,46±0,14*#
Кореляція з рівнем ГЦ, r	-0,27§	-0,44§	-0,39§
Оптимальна забезпеченість фолатом (>6 мкг/л), % хворих	77,0	55,3*	0*#
Дефіцит фолату (<3 мкг/л), % хворих	1,6	8,3*	60,5*#
Забезпеченість вітаміном В ₁₂			
Екскреція ММКз сечею, мкг/г креатиніну	18,0±0,25	19,4±0,17*	22,4±0,63*#
Кореляція з рівнем ГЦ, r	0,25§	0,29§	0,23
Оптимальна забезпеченість (<20 мкг/л), % хворих	84,8	82,5	42,1*#
Дефіцит (>25 мкг/л), % хворих	1,6	2,7	7,9
Забезпеченість вітаміном В ₆			
ПАЛФ-ефект, %	65,5±0,67	64,7±0,52	70,8±1,07*#
Кореляція з рівнем ГЦ, r	0,23	0,22§	-0,04
Оптимальна забезпеченість (<70%), % хворих	86,7	88,9	56,6*#
Дефіцит (>80%), % хворих	0	0,9	3,9

Примітки: * - p<0,05 щодо групи здорових осіб, # - p<0,05 щодо групи хворих на ХГ, § - вірогідні коефіцієнти кореляції (p<0,05).

Waskiewicz et al., 2010].

Отримані нами дані дозволяють думати, що провідною мікронутрієнтною детермінантою рівня ГЦ у хворих на ХГ і ЦП є статус вітаміну В₉. Ми показали, що вміст ГЦ виявляє обернений кореляційний зв'язок середньої сили з рівнем фолату в сироватці крові. Крім того, прогресування ХГ та ЦП супроводжується зменшенням частки осіб з оптимальними рівнями ФК та зростанням частки осіб з дефіцитом цього мікронутрієнту. В той же час статус кобаламіну та піридоксину вносить суттєво менший вклад в формування ГГЦ у пацієнтів з ХГ та ЦП. Наші дані значною мірою узгоджуються з результатами нещодавнього дослідження Muro et al. [2010], які продемонстрували, що у пацієнтів з декомпенсованим цирозом вміст фолату в сироватці крові був в середньому на 28% меншим, ніж у практично здорових осіб.

Не виключено, що додатковий вклад в формування ГГЦ при хронічних захворюваннях печінки вносить прогресуюче зниження печінкової функції. Наші дані засвідчили, що збільшення важкості фіброзу печінки у хворих на ХГ та зниження синтетичної функції печінки у хворих на ЦП тісно асоціюється із збільшенням важкості ГГЦ. Раніше в експерименті ми продемонстрували, що у тварин з класичним ССІ4 індукованим фібро-

зом печінки та стеаозом печінки, індукованим ВЖД, формується ГГЦ і виникають порушення обміну ГЦ в печінці [Пентюк, 2010а; Пентюк 2010б]. Також було показано, що у хворих на ЦП порушуються процеси транссульфування та метилування, які забезпечують ефективну утилізацію ГЦ [Ben-Ari et al., 2001; Medici et al., 2010].

Розвиток ниркової недостатності, як відомо, супроводжує термінальні стадії ЦП і часто визначає прогноз захворювання. Ми показали, що у хворих з декомпенсованим ЦП з'являється ще одна метаболічна детермінанта ГГЦ - вміст креатиніну в сироватці крові. Отримані нами дані узгоджуються з дослідженням Bосу-Westphal et al. [2003], в якому було продемонстровано, що у хворих на ЦП після ортотопічної трансплантації печінки вміст ГЦ в сироватці крові виявляв найбільшу залежність від стану фільтраційної функції нирок. Тривалий час ниркова недостатність визначалась як провідна причина ГГЦ [Пентюк та ін., 2003; Wu et al., 2012]. Зокрема було показано, що у 85% хворих, які потребують гемодіалізу, рівень ГЦ перевищує 95 процентів такого у здорових осіб [Connolly et al., 2010]. Механізми розвитку ГГЦ при нирковій недостатності мало досліджені, однак встановлено, що високі циркулюючі рівні зв'язаного з білками ГЦ, який має вазоконстрикторну дію, спричиняють зниження клубочкової фільтрації, що в свою чергу веде до затримки ГЦ [Wu et al., 2012].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Гіпергомоцистеїнемія реєструється у 7,6% практично здорових осіб, 29% хворих на хронічні гепатити

Список літератури

- Андрюшко І.І. Рівні гомотеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості /І.І. Андрюшко //Український кардіологічний журнал. - 2008. - №5. - С. 89-95.
- Метаболізм гомотеїну та його роль в патології /О.О.Пентюк, М.Б.Луцук, І.І.Андрюшко [та ін.] //Український біохімічний журнал. - 2003. - №75(1). - С. 5-17.
- Пентюк Н.О. Активізація печінкового фіброгенезу за умов високожирової дієти у щурів. Роль гіпергомоцистеїнемії та вазоактивних медіаторів /Н.О.Пентюк //Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - №1. - С. 164-170.
- Пентюк Н.О. Біохімічні механізми акселерації печінкового фіброгенезу за умов гіпергомоцистеїнемії у щурів /Н.О.Пентюк //Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2010. - №1. - С. 18-25.
- Снегірева Л.В. Метод определения метилмалоновой кислоты /Л.В.Снегірева, Л.Я.Арешкина //Прикладная биохимия и микробиология. - 1972. - №3. - С. 363-366.
- Спиричев В.Б. Методы оценки и контроля витаминной обеспеченности населения /Спиричев В.Б. - М.: Наука, 1984. - 170 с.
- Basal and post-methionine serum homocysteine and lipoprotein abnormalities in patients with chronic liver disease /Z.Ben-Ari, R.Tur-Kaspa, Y.Baruch [et al.] //J. Invest. Med. - 2001. - Vol.49. - P. 325-329.
- Bedossa P. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C /P.Bedossa, T.Poynard //Hepatology. - 1996. - №24. - P. 289-293.
- Connolly G.M. Elevated homocysteine is a predictor of all-cause mortality in a prospective cohort of renal transplant recipients /G.M.Connolly, R.Cunningham, P.T. McNamee //Nephron Clin. Pract. - 2010. - №114(1). - P. 5-11.
- Cylwik B. Disturbances of folic acid and homocysteine metabolism in alcohol abuse /B.Cylwik, L.Chrostek //Pol. Merkur. Lekarski. - 2011. - №30(178). - P. 295-299.
- Determinants of hyperhomocysteinemia in patients with chronic liver disease and after orthotopic liver transplantation /A.Bosu-Westphal, M.Ruschmeyer, N.Czech [et al.] //Am. J. Clin. Nutr. - 2003. - Vol.77(5). - P. 1269-1277.
- Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease /D.W.Jacobsen //Clin. Chem. - 1998. - №44. - P.1833-1843.
- Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients /L.E.Adinolfi, D.Ingrosso, G.Cesaro [et al.] //Hepatology. - 2005. - №41(5). - P. 995-1003.
- Hyperhomocysteinemia in chronic liver diseases: role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics /P.Ventura, M.C.Rosa, G.Abbati [et al.] //Liver Int. - 2005. - Vol.25. - P. 49-56.
- Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon alpha2b plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study /G.Borgia, I.Gentile, G.Fortunato [et al.] //Liver Int. - 2009.

- №29. - P. 248-252.
- Impaired homocysteine transsulfuration is an indicator of alcoholic liver disease / V.Medici, J.M.Peerson, S.P.Stabler [et al.] //J. Hepatol. - 2010. - №53. - P. 551-557.
- Maron A.B. The Treatment of Hyperhomocysteinemia /A.B.Marón, J.Loscalzo //Annu. Rev. Med. - 2009. - №60. - P. 39-54.
- McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine. IV. Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation / K.S.McCully //Ann. Clin. Lab. Sci. - 2009. - Vol.39(3). - P. 219-232.
- Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C /P.Toniutto, C.Fabris, E.Falletti [et al.] //Liver Int. - 2008. - Vol.28(2). - P. 257-263.
- Methylenetetrahydrofolate reductase homozygosis and low-density lipoproteins in patients with genotype 1 chronic hepatitis C /S.Petta, C.Bellia, A.Mazzola [et al.] //J. Viral Hepat. - 2012. - №19. - P. 465-472.
- Monto A. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol /A.Monto, J.Alonzo, J.J.Watson //Hepatology. - 2002. - №36. - P. 729-736.
- Plasma homocysteine levels in patients with liver cirrhosis /D.M.Culafic, M.L.Markovic, R.Z. Obrenovic [et al.] //Vojnosanit. Pregl. - 2013. - №1. - P. 57-60.
- Plasma levels of folate and vitamin B(12) in patients with chronic liver disease / N.Muro, L.Bujanda, C.Sarasqueta [et al.] //Gastroenterol. Hepatol. - 2010. - Vol.33(4). - P. 280-287.
- Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study / E.Nurk, G.S.Tell, O.Nygaard [et al.] // J. Nutr. - 2001. - Vol.131, №4. - P. 1214-1216.
- Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) /S.C. de Carvalho, M.T.Muniz, M.D.Siqueira [et al.] // Nutr. J. - 2013. - №2. - P. 12-37.
- Role of homocysteine in end-stage renal disease /C.C.Wu, C.M.Zheng, Y.F.Lin [et al.] //Clin. Biochem. - 2012. - №45. - P. 1286-1294.
- Schalinske K.L. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker / K.L.Schalinske, A.L.Smazal //Adv. Nutr. - 2012. - №6. - P. 755-762.
- Study of the effect of antiviral therapy on homocysteinemia in hepatitis C virus-infected patients /M.Mustafa, S.Hussain, S.Qureshi [et al.] //BMC Gastroenterol. - 2012. - №28. - P. 112-117.
- Waskiewicz A. Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population - WOBASZ Project /A.Waskiewicz, E.Sygnowska, G.Broda //Kardiol. Pol. - 2010. - Vol.68. - P. 275-282.

Пентюк Н.А.

МИКРОНУТРИЕНТНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

Резюме. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) регистрируется у 7,6% здоровых лиц (n=118), 29% больных хроническими гепатитами (n=245) и у 77% больных циррозом печени (n=113). Содержание гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови больных не зависит от пола, слабо коррелирует с возрастом (r=0,22-0,25, p<0,05) и достоверно превышает такое у пациентов с алкогольным поражением печени. Основной микронутриентной детерминантой уровня ГЦ у больных с хроническими гепатитами и циррозом является статус фолата в сыворотке крови (r=-0,44, -0,39, p<0,05). Дефицит фолата регистрируется у 8 и 61% больных хроническими гепатитами и циррозом печени, соответственно. Уровень ГЦ в сыворотке крови больных хроническими гепатитами коррелирует со стадией фиброза, степенью стеатоза и некротическо-воспалительной активностью (r=0,63, 0,38, 0,19, p<0,05). Уровень ГЦ в сыворотке крови больных циррозом печени коррелирует с уровнем альбумина (r=-0,30, p<0,05). Наиболее высокая ГГЦ регистрируется у пациентов с гепаторенальным синдромом. Содержание ГЦ у больных с декомпенсированным циррозом коррелирует с уровнем креатинина сыворотки крови и скоростью клубочковой фильтрации (r=0,55, -0,40, p<0,05).

Ключевые слова: хронические гепатиты, цирроз печени, гомоцистеин, фолиевая кислота, клубочковая фильтрация.

Pentiuk N.O.

MICRONUTRIENT AND METABOLIC DETERMINANTS OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASE

Summary. Hyperhomocysteinemia (HHC, >15 μmol/L) was observed in 7.6% of healthy individuals (n=118), 29% of patients with chronic hepatitis (n=245) and in 77% of patients with cirrhosis (n=113). Serum level of homocysteine (Hcy) in patients was independent of gender, weakly correlated with age (r=0,22-0,25, p<0,05) and was significantly higher in patients with alcoholic liver disease. The main micronutrient determinant of Hcy level in patients with chronic hepatitis and cirrhosis was serum folate level (r=-0,44, -0,39, p<0,05). Folate deficiency was observed in 8 and 61% of patients with chronic hepatitis and cirrhosis, respectively. Serum Hcy level in patients with chronic hepatitis correlated with the fibrosis stage, steatosis degree and necroinflammatory activity (r=0,63, 0,38, 0,19, p<0,05). Serum Hcy level in patients with cirrhosis correlated with serum albumin level (r=-0,30, p<0,05). The most marked HHC was recorded in patients with hepatorenal syndrome. Serum Hcy level in patients with decompensated cirrhosis correlated with serum creatinine and glomerular filtration rate (r=0,55, -0,40, p<0,05).

Key words: chronic hepatitis, cirrhosis, homocysteine, folic acid, glomerular filtration.

Стаття надійшла до друку 06.12.2013 р.

Пентюк Наталя Олександрівна - д.м.н., доц. кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 57-07-81