

УДК 616.348 – 002 – 053.2: 616.15 – 056.59

Березенко В.С.¹, Ткалик Е.Н.¹, Косякова Г.В.², Климашевский В.М.², Гула Н.М.², Дыба М.Б.¹¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина² Институт биохимии имени О.В. Палладина НАН Украины, Киев, УкраинаBerezenko V.¹, Tkalik E.¹, Kosiakova G.², Klimachevski V.², Gula N.², Dyba M.¹¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Institute of Biochemistry named after Palladin of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Особенности липидного и жирнокислотного спектра крови у детей с язвенным колитом

Peculiarities of the lipid and fatty acid spectrum of blood in children with ulcerative colitis

Резюме

У 58% пациентов с ЯК выявлены дислипидемические нарушения в виде качественных и количественных изменений состава липидов и липопротеинов сыворотки крови, преимущественно в виде повышения уровня ЛПОНП у 36% и снижения ЛПВП у 26%. Установлена связь между показателями ЛПОНП и активностью ЯК (по PUCAI). У детей с ЯК имеет место изменение спектра СЖК за счет достоверного снижения доли насыщенных ЖК и увеличения ненасыщенных ЖК.

Ключевые слова: липидный обмен, свободные жирные кислоты, дети, язвенный колит, функциональное состояние печени.

Abstract

In 58% of patients with UC, there were revealed the dyslipidemic disorders in the form of both qualitative and quantitative changes of the lipid and lipoprotein composition of blood serum, predominantly in the form of the increased levels of VLDL in 36% of patients, and the decrease of HDL in 26% of patients. The was revealed the correlation between the levels of VLDL and the degree of activity of UC (according to PUCAI). A change of the FFA spectrum occurs in children with UC because of significant reduction of the proportion of saturated fatty acids and the increase of unsaturated fatty acids.

Keywords: lipid metabolism, free fatty acids, children, ulcerative colitis, liver function.

■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это хронические заболевания, которые по клиническим и гистологическим характеристикам подразделяются на болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). ВЗК характеризуются рецидивирующими эпизодами воспаления слизистой оболочки толстой кишки или других отделов желудочно-кишечного

тракта при БК. Известно, что для ВЗК характерны не только процессы хронического воспаления, но и разнообразные метаболические нарушения.

Изменения липидного обмена у пациентов с ВЗК обусловлены хроническим воспалительным процессом со сложными взаимосвязями с провоспалительными цитокинами. Так, установлено, что провоспалительный IL-6 и С-реактивный белок определяют активность липопротеинлипазы, тем самым влияя на обмен липидов [1]. Некоторые эффекты IL-6 опосредованы фактором некроза опухолей (ФНО), который также стимулирует липолиз и синтез триглицеридов в печени *de novo*, тем самым повышая уровень в сыворотке крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [2]. На липидный обмен у пациентов с ВЗК влияют и характерный для данного заболевания синдром мальабсорбции вследствие воспаления слизистой оболочки кишечника или после хирургического вмешательства, а также особенности диеты этих пациентов [3].

Большинство исследований липидного обмена у пациентов с ВЗК проводилось в направлении поиска риска развития атеросклероза. Ripolles Piquer с соавторами установил, что у пациентов с активной формой ВЗК содержание аполипопротеида-В было значительно ниже, в то время как уровни триглицеридов, сывороточного амилоида и С-реактивного белка были значительно выше, по сравнению с группой контроля, что позволило авторам сделать вывод, что пациенты с ВЗК имеют повышенный риск развития раннего атеросклероза [4–6]. По данным других авторов, пациенты с ВЗК имели более низкие уровни общего холестерина (ОХ) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), в то время как содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) было повышено [7, 1].

Данные литературы свидетельствуют, что у детей с БК уровни ОХ, ЛПНП и ЛПВП были достоверно ниже у пациентов с активной формой заболевания, а при снижении активности заболевания на 14-е и 28-е сутки лечения месалазином и внутривенным введением кортикостероидов достоверных отличий в показателях липидного обмена с группой контроля не было [8, 9].

У пациентов с ВЗК отмечается модификация спектра жирных кислот в сыворотке крови. Известно, что некоторые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) определяют синтез эйкозаноидов – предшественников воспаления. Кроме того, на жирнокислотный состав сыворотки крови влияют и особенности диеты. При исследовании спектра жирных кислот сыворотки при БК выявлено снижение омега-3 жирных кислот, что коррелировало с активностью заболевания [10].

Липидный обмен и жирнокислотный спектр сыворотки крови исследовался преимущественно среди взрослой популяции пациентов с ЯК, у детей подобные исследования единичные, что и определило направление нашего исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности липидного обмена и спектра жирных кислот у детей с ЯК в зависимости от активности заболевания и функционального состояния печени.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отделения гастроэнтерологии с центром детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины» в период с 2014 по 2016 г. Обследовано 50 детей с ЯК возрастом от 3 до 18 лет. Характеристика обследованных детей приведена в табл. 2. Средний возраст пациентов с ЯК составил 10 (6–15) лет. Доля мальчиков составляла 58% (n=29), а девочек – 42% (n=21).

Диагноз ЯК устанавливался согласно приказу МОЗ Украины № 59 от 29.01.2013 «Об утверждении унифицированных клинических протоколов медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения», а также базировался на руководстве Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Definitions and diagnosis (2012) [11].

Активность ЯК определялась согласно педиатрическому индексу активности ЯК (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI): PUCAI 10–34 балла – легкая форма ЯК, 35–64 балла – среднетяжелая форма, PUCAI ≥ 65 баллов – тяжелая форма ЯК [11]. Дети в состоянии ремиссии ЯК были исключены из исследования. Оценка активности ЯК проводилась также по показателю фекального кальпротектина [12, 13].

Функциональное состояние печени исследовалось с помощью биохимического анализа крови. По референтным значениям лаборатории повышенными считались уровни АЛТ ≥ 40 Ед/л, АСТ ≥ 41 Ед/л.

Липидный обмен оценивался по следующим показателям: общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ) и коэффициент атерогенности (КА). Исследования липидного спектра проводились с помощью анализатора "Olympus AU 640" и тест-систем Beckman Coulter (Ирландия). За нормативные показатели липидного обмена были взяты данные N.W. Tietz, 1995 (табл. 1) [14].

Таблица 1
Показатели липидограммы в норме у детей и подростков (N.W. Tietz, 1995)

Показатели, ммоль/л	Возрастные группы, годы		
	5–9	10–14	15–19
Холестерин мальчики девочки	3,13–5,25 3,26–5,30	3,08–5,23 3,21–5,20	2,93–5,10 3,08–5,18
ЛПВП мальчики девочки	0,98–1,94 0,93–1,89	0,96–1,91 0,96–1,81	0,78–1,63 0,91–1,91
ЛПНП мальчики девочки	1,63–3,34 1,76–3,63	1,66–3,44 1,76–3,52	1,61–3,37 1,52–3,55
ЛПОНП мальчики девочки	0,30–0,45		
Триглицериды мальчики девочки	0,34–1,13 0,40–1,24	0,36–1,41 0,42–1,48	0,42–1,67 0,44–1,40
Коэффициент атерогенности	2–3 (максимум 3,5)		

Таблица 2
Характеристика обследованных детей с ЯК, абс. ч. (%)

Показатель	Язвенный колит (n=50)
Пол:	
- мальчики	29 (58)
- девочки	21 (42)
Возраст, годы:	
- до 5	5 (10)
- 5–10	23 (46)
- более 10	22 (44)
Активность заболевания:	
тяжелая форма	4 (8)
среднетяжелая	28 (56)
легкая форма	18 (36)

Для оценки спектра жирных кислот сыворотки крови определяли процентное содержание свободных жирных кислот сыворотки крови методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии с использованием хроматографа Carlo Erba (Италия) с пламенно-ионизационным детектором, стеклянной колонкой, заполненной фазой Sp 2300 (Silar 5 CP) на Chromosorb W/HP при программированной температуре 140–250 °C (2 °C/хв).

Группу контроля составили 6 здоровых детей.

С целью исключения заболеваний печени другой этиологии у детей определялись анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc, ПЦР ДНК HBV, анти-HCV IgG, ПЦР РНК HCV, церулоплазмин в сыворотке крови, антинуклеарные антитела, антитела LKM1, SMA.

Полученные данные обработаны статистически с использованием пакета программ Statistica 6.1 и SPSS 13.0. Общестатистический анализ включал вычисление медианы Me (UQ–LQ). Для номинальных переменных взаимосвязь рассчитывалась с помощью критерия Пирсона и критерия Фишера (двусторонний). Для оценки направления, силы и значимости корреляционной связи между разными показателями использовался непараметрический корреляционный анализ Тау Кендалла (τ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании липидного обмена у 58% пациентов с ЯК выявлены дислипидемии в виде нарушения качественного и количественного состава липидов и липопротеинов сыворотки крови. Повышение уровня ОХ имели 14% пациентов, повышение уровня ЛПНП – 22%, повышение ЛПОНП диагностировано у 36%, у 12% обследованных имело место повышение уровня ТГ. Снижение уровня ЛПВП и, как следствие, повышение коэффициента атерогенности наблюдалось у 26% пациентов с ЯК, коэффициент атерогенности был повышен у 32% обследованных. Показатели липидного обмена у детей с ЯК представлены в табл. 3.

Характеристика липидного обмена у детей с ЯК, протекающим с нормальными показателями трансаминаз или с их повышением, как маркера активности воспаления в печени представлена в табл. 4.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у пациентов с ЯК Me (UQ-LQ) (абс. число, %)

Показатели липидного обмена	Язвенный колит (n=50)
Общий холестерин, ммоль/л > нормы	4,24 (3,78–4,74) 7 (14)
ЛПНП, ммоль/л > нормы	2,82 (2,41–3,25) 11 (22)
ЛПОНП, ммоль/л > нормы	0,42 (0,31–0,56) 18 (36)
ЛПВП, ммоль/л < нормы	1,135 (0,93–1,46) 13 (26)
Коэффициент атерогенности > нормы	2,61 (2,14–3,06) 16 (32)
Триглицериды, ммоль/л > нормы	0,94 (0,71–1,38) 6 (12)

Таблица 4

Показатели липидного обмена у пациентов с ЯК в зависимости от функционального состояния печени Me (UQ-LQ), (абс. число, %)

Показатели липидного обмена	Группа детей с измененными показателями печеночных проб (n=27)	Группа детей с нормальными показателями печеночных проб (n=23)
Общий холестерин, ммоль/л > нормы	4,41 (3,97–4,94) 5 (18,5)	4,08 (3,37–4,59) 2 (8,6)
ЛПНП, ммоль/л > нормы	2,94 (2,41–3,35) 8 (29,6)	2,69 (2,12–3,2) 3 (13)
ЛПОНП, ммоль/л > нормы	0,42 (0,29–0,56) 9 (33,3)	0,42 (0,31–0,64) 9 (39)
ЛПВП, ммоль/л < нормы	1,22 (1–1,67) 5 (18,5)	1,08 (0,8–1,34) 8 (35)
Коэффициент атерогенности > нормы	2,6 (1,94–3,16) 8 (29,6)	2,79 (2,37–3,06) 8 (35)
Триглицериды, ммоль/л > нормы	0,92 (0,63–1,38) 2 (7,4)	0,95 (0,79–1,41) 4 (17,4)

Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют, что нарушение липидного обмена у детей с ЯК не связано с показателями, характеризующими активность воспалительного процесса в печени.

Проведенный корреляционный анализ выявил слабую прямую связь активности колита (по PUSCAI, баллы) с концентрацией ЛПОНП и ТГ ($\tau=0,22$, $p<0,05$; $\tau=0,26$, $p<0,05$ соответственно) (табл. 5).

Установлена слабая обратная корреляционная связь между показателями цитолиза (АЛТ, АСТ) и коэффициентом атерогенности ($\tau=-0,21$, $p<0,05$; $\tau=-0,20$, $p<0,05$) и между ЩФ и ЛПОНП и ТГ в сыворотке крови, ($\tau=-0,2$, $p<0,05$; $\tau=-0,26$, $p<0,05$ соответственно).

Результаты исследования спектра жирных кислот сыворотки крови у детей с ЯК представлены в табл. 6. Как видно из приведенной таблицы, у детей с ЯК имеет место достоверное снижение уровня ряда насыщенных ЖК и повышение уровня ненасыщенных ЖК. Среднее значение

Таблица 5
Корреляция (r) между показателями активности ЯК, ИМТ, показателями функционального состояния печени у детей с ЯК и показателями липидного обмена

Показатель липидного обмена	Показатель								
	ПУСА1 (баллы)	Фекальный кальпротектин	ИМТ	Общий билирубин	АЛТ	АСТ	ГГТ	ЩФ	Тимоловая проба
ОХ	-0,01	-0,19	-0,15	0,04	0,01	0,08	0,08	-0,11	-0,08
ЛПНП	-0,09	-0,22	-0,19*	0,03	-0,06	-0,02	0,008	-0,12	-0,1
ЛПОНП	0,22*	-0,13	-0,04	-0,06	-0,06	-0,06	-0,1	-0,23*	0,16
ЛПВП	-0,03	-0,16	-0,01	-0,001	0,13	0,16	0,16	-0,11	-0,001
КА	-0,04	-0,07	-0,19	-0,03	-0,21*	-0,20*	-0,11	0,008	-0,12
ТГ	0,26*	-0,12	-0,10	-0,11	-0,05	-0,06	-0,13	-0,26*	0,17

Примечание: * – p<0,05.

содержания насыщенных ЖК у детей с ЯК составляет (28,441±1,991)%, что достоверно ниже показателей группы контроля (34,091±1,166)%, p<0,05. Сумма ненасыщенных ЖК у детей с ЯК составила (71,584±1,704)%, что достоверно выше в сравнении с группой контроля (64,275±1,178)%, p<0,05. При исследовании содержания представителей семейства омега-3 линоленовой ЖК установлено статистически значимое повышение уровня данной СЖК в группе детей с ЯК, в сравнении с группой контроля (1,704±0,102)% и (1,108±0,045)% соответственно, p<0,05. Можно предположить, что увеличение доли линоленовой ЖК в сыворотке крови детей с ЯК свидетельствует о снижении вовлечения ее в циклооксигеназный и/или липооксигеназный пути.

Анализ изучения спектра жирных кислот свидетельствует о нарушении жирнокислотного спектра сыворотки крови с перераспределением

Таблица 6
Показатели свободных жирных кислот плазмы крови у детей с активной формой ЯК

Жирная кислота	Формула СЖК	Контрольная группа (n=6)	Пациенты с ЯК (n=6)
Каприловая	8:0	1,859±0,502	0,445±0,046*
Каприновая	10:0	2,237±0,499	0,781±0,192*
Тридекадиеновая	14:2	0,897±0,009	0,247±0,002*
Гексадекадиеновая	16:2	3,547±0,55	5,62±0,679*
Линоленовая	18:3w6	1,108±0,045	1,704±0,102*
Эйкозодиеновая	20: 2w11	0,329±0,044	0,528±0,058*
Эйкозатриеновая	20:3w6	0,143±0,001	0,147±0,001*
Докозатриеновая	22:3	1,391±0,188	2,575±0,343*
Сумма насыщенных ЖК		34,091±1,166	28,441±1,991*
Сумма ненасыщенных ЖК		64,275±1,178	71,584±1,704*
Отношение насыщенных к ненасыщенным СЖК		0,532±0,026	0,41±0,039*
Сумма полиненасыщенных ЖК		29,575±1,903	38,044±2,676*

Примечание: * – p<0,05.

фракций СЖК в сторону повышения доли ненасыщенных ЖК и снижения доли насыщенных ЖК. У обследованных детей с ЯК повышение доли ненасыщенных ЖК происходит преимущественно за счет линоленовой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой СЖК. Изменение спектра СЖК сыворотки крови пациентов с ЯК можно объяснить интенсивным использованием насыщенных СЖК в качестве субстрата для обеспечения энергетических потребностей в условиях хронического воспалительного процесса. Как известно, ненасыщенные СЖК являются структурными компонентами клеточных мембран, именно линоленовая ЖК содержится в значительных количествах (4–24%) в фосфолипидах бислоя клеточной мембраны (Л. Уайт и соавт., 1981). Таким образом, одной из причин повышения доли линоленовой кислоты в сыворотке крови пациентов является деградация клеточных мембран в условиях хронического воспаления [15, 16].

■ ВЫВОДЫ

1. Язвенный колит у 58% детей сопровождается дислипидемическими нарушениями, преимущественно за счет повышения синтеза ЛПОНП, снижения ЛПВП, повышения КА. Установлена прямая зависимость синтеза ЛПОНП от активности ЯК.
2. ЯК у детей сопровождается снижением доли насыщенных ЖК и увеличением ненасыщенных ЖК.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Romanato G., Scarpa M., Angriman I. (2009) Plasma lipids and inflammation in active inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.*, 29, pp. 298–307.
2. Hardardottir I., Doerrler W., Feingold K.R. (1992) Cytokines stimulate lipolysis and decrease lipoprotein lipase activity in cultured fat cells by a prostaglandin dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun.*, 186, pp. 237–43.
3. Singh S., Kullo I.J., Pardi D.S. (2015) Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 12, pp. 26–35.
4. Dagli N., Poyrazoglu O.K., Dagli A.F. (2010) Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology*, 61, pp. 198–204.
5. Ripolles Piquer B., Nazih H., Bourreille A. (2006) Altered lipid, apolipoprotein, and lipoprotein profiles in inflammatory bowel disease: consequences on the cholesterol efflux capacity of serumusing Fu5AH cell system. *Metabolism*, 55, pp. 980–988.
6. Papa A., Santoliquido A., Danese S. (2005) Increased carotid intima media thickness in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 22, pp. 839–846.
7. Sappati Biyyani R.S., Putka B.S., Mullen K.D. (2010) Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol.*, 4, pp. 478–482.
8. Hrabovsky V., Zadak Z., Blaha V. (2009) Cholesterol metabolism in active Crohn's disease. *Wien Klin Wochenschr.*, 121, pp. 270–275.
9. Levy E., Rizwan Y., Thibault L. (2000) Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn's disease. *Am J Clin Nutr.*, 71, pp. 807–815.

10. Michalak A., Mosinska P., Fichna J. (2016) Polyunsaturated Fatty Acids and Their Derivatives: Therapeutic Value for Inflammatory, Functional Gastrointestinal Disorders, and Colorectal Cancer. *Front. Pharmacol.*
11. (2012) *Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Definitions and diagnosis.*
12. Imran Siddiqui, Hafsa Majid, Shahab Abid (2017) Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.*, 8 (1), pp. 39–46.
13. Sipponen T. (2013) Diagnostics and prognostics of inflammatory bowel disease with fecal neutrophil-derived biomarkers calprotectin and lactoferrin. *Dig Dis.*, 31 (3–4), pp. 336–44. doi: 10.1159/000354689.
14. Carl A. Burtis, David E. Bruns (2008) *Tietz. Fundamentals of clinical chemistry, 6th ed.*
15. Gula N., Margitich V. (2009) *ZHirni kisloti ta ih pohidni pri patologichnih stanah* [Fatty acids and their derivatives in pathological state]. Kiiiv: Naukova dumka, pp. 5–334.
16. Endakova E., Novogorodtseva T., Svetashev V. (2002) *Modifikatsiya sostavav zhirnih kislot krovi pri serdechno-sosudistih zabolevaniyah* [Modification of the composition of fatty acids of blood in cardiovascular diseases]. Vladivostok: Dal'nauka.

Поступила / Received: 01.03.2017
Контакты / Contacts: etkalik@bk.ru