

© Коллектив авторов, 2008

Т.И. Туркина, С.Ю. Семькин, Т.Ю. Капустина, Д.В. Мартыновский, Г.Р. Мутовин

МЕТАБОЛИЗМ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», Москва

Целью работы явилось изучение патогенетически значимых биохимических параметров метаболизма липидов у 36 детей в возрасте 7–15 лет, больных муковисцидозом (МВ). В качестве группы сравнения обследованы 20 здоровых детей аналогичного возраста. Комплекс методов обследования больных МВ включал определение липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови методом тонкослойной хроматографии липидов. Выявленная дислипидемия у детей с МВ отражает нарушения липидного обмена, которые зависят от степени тяжести заболевания. Липосинтетическая направленность метаболизма липидов играет важную роль в патогенезе формирования специфических осложнений МВ, является неблагоприятным «метаболическим» фоном для развития сахарного диабета. В понятии «степень компенсации заболевания» должна обязательно учитываться необходимость учета изменения липидограмм.

Study of pathogenetically significant biochemical parameters of lipid metabolism was performed in 36 children aged 7–15 years with cystic fibrosis (CF) and in 20 healthy children in the same age (control group). Examination included determination of serum lipid and phospholipid spectrum by method of thin-layer lipid chromatography. Dyslipidemia detected in patients with CF reflected disorders of lipid metabolism depended on CF severity. Liposynthetic orientation of lipid metabolism plays an important role in forming of specific CF complications and create unfavorable background to diabetes mellitus development. Changes in lipidogram must be accountable in determination of CF compensation.

В последние годы произошли большие изменения в понимании сущности муковисцидоза (МВ) в связи с установлением метаболических нарушений липидного обмена в разных тканевых структурах и, в первую очередь, в крови. Вместе с тем данные литературы по этому вопросу противоречивы [1–3].

МВ — широко распространенное моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена МВТР (трансмембранного регулятора проводимости МВ), характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу [4, 5]. На современном этапе проблема МВ приобрела важное медико-социальное значение в связи с возможностью ранней диагностики, увеличением продолжительности жизни больных на фоне новых подходов к лечению. Научные исследования в области генетики, эпидемиологии, совершенствования терапии и реабилитации при МВ способствуют улучшению качества жизни больных и увеличению ее продолжительности [6, 7].

Определяющим для жизни больного МВ являются характер и степень поражения легких, а также желудочно-кишечного тракта, прежде всего — поджелудочной железы и печени [8, 9]. Поражение поджелудочной железы при МВ ведет не только к нарушению поступления в организм важнейших питательных веществ (в первую очередь липидов), но и к изменению эндогенных процессов

регуляции углеводного и липидного обмена. Поражение при МВ легких, поджелудочной железы и печени — органов, непосредственно участвующих в метаболизме липидов и углеводов, усугубляет эти расстройства.

Нами поставлена задача изучить некоторые патогенетически значимые биохимические параметры метаболизма липидов, характеризующие МВ у детей. Знание этих особенностей имеет принципиальное значение для понимания сущности патологического процесса, а также оценки метаболических сдвигов как основы патогенетической терапии заболевания.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 36 детей в возрасте 7–15 лет, больных МВ. По оценке по шкале Швахмана — Брасфилда в модификации С.В. Рачинского и Н.И. Капанова преобладало тяжелое течение заболевания с ранней манифестацией кишечного и респираторного синдрома у 63,8% больных, средней тяжести — у 36,2% больных. У многих пациентов тяжесть заболевания усугублялась присоединением грозных осложнений МВ: билиарный цирроз печени — 30,5%, желчно-каменная болезнь (ЖКБ) — 19,4%, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП). Генетическое обследование показало, что у 47,2% больных МВ хромосомы несут мутацию delF508, у 52,8% — другие мутации.

Учитывая теоретический интерес и перспективное практическое значение, мы изучили показатели липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови у больных МВ с целью выявления их роли в формировании патологического процесса. Полагая, что метод тонкослойной хроматографии липидов по сравнению с другими имеет ряд важных преимуществ (обладает большой информативностью, позволяет определять соотношение всех фракций всегда в одинаковых условиях, позволяет производить исследования в небольшом количестве биологического материала и является хорошо воспроизводимым, что делает этот метод особенно ценным при изучении показателей липидного обмена в динамике), мы сочли целесообразным использовать его для определения липидного и фосфолипидного спектра сыворотки крови у детей, больных МВ.

Количественную оценку хроматограмм проводили на денситометре ER-65 m (фирмы Карл Цейс, Йена). Выявляли следующие фракции: спектр липидов: фосфолипиды (ФЛ), свободный холестерин (СХ), неэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК), триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (ЭХ); спектр фосфолипидов: лизофосфатидилхолин (ЛФТХ), сфингомиелин (СФМ), фосфатидилхолин (ФТХ), фосфатидилэтанолламин (ФТЭА).

В качестве группы сравнения обследовано 20 здоровых детей того же возраста.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Stat Soft 60.

Результаты и их обсуждение

Нарушения липидного обмена у детей, больных МВ, проявляющиеся перестройкой липидной и фосфолипидной фаз плазмы, имели как общие черты, так и индивидуальные особенности в каждой группе. Результаты исследования показали, что дислипидемия нарастает параллельно со степенью тяжести заболевания болезни (см. таблицу).

Так, у детей со среднетяжелым течением МВ отмечается тенденция к увеличению содержания

общих липидов за счет увеличения концентрации ФЛ ($p < 0,05$) по сравнению с группой здоровых детей. Повышение уровня ФЛ в сыворотке крови может быть связано как с мобилизацией их из клеточных мембран для усиления энергообеспечения организма за счет окисления содержащихся в них высших жирных кислот, так и с интенсивным их образованием, направленным на укрепление клеточных мембран.

Наиболее выраженные нарушения жирового обмена выявлены у детей с тяжелым течением МВ и при МВ, осложненном циррозом печени. У этих больных отмечалось увеличение концентрации СХ и ТГ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с группой здоровых детей, что свидетельствует о включении механизмов долговременной адаптации, осуществляющихся благодаря переключению обмена веществ с преимущественно углеводного на преимущественно липидный, и развитию хронической стрессовой реакции, при которой с целью энергообеспечения происходит мобилизация ТГ из депо.

Изменения показателей холестеринного обмена выражались в снижении как концентрации общего холестерина во всех группах, так и его фракции — ЭХ, с наибольшей степенью достоверности при тяжелом течении МВ и развитии цирроза печени, что свидетельствует о нарушении процессов эстерификации холестерина.

Однако концентрация СХ в обеих группах детей была повышена ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) по сравнению с группой здоровых детей. Целесообразность повышенного образования СХ заключается в необходимости укрепления клеточных мембран в связи с усилением процессов мембранолиза при МВ.

Murphy, Соорег и соавт. [цит. по 10] показали, что отклонения уровня СХ в плазме крови влияют на уровень холестерина в мембранах эритроцитов, что приводит к осмотической неустойчивости мембран, а иногда и к выраженному гемолизу. Возмож-

Таблица

Спектр липидов и ФЛ сыворотки крови у детей, больных МВ

Группы детей	Спектр липидов, ммоль/л						Спектр фосфолипидов, %				
	ФЛ	СХ	НЭЖК	ТГ	ЭХ	ОЛ, г/л	ЛФТХ	СФМ	ФТХ	ФТЭА	
Здоровые (контроль)	1,95 ±0,07	2,26 ±0,15	1,32 ±0,23	0,92 ±0,14	5,20 ±0,16	5,61 ±0,27	3,70 ±0,81	18,09 ±1,38	68,50 ±1,90	8,87 ±1,15	
Группы больных МВ	среднетяжелое течение	2,42 ±0,15*	2,38 ±0,15	1,15 ±0,19	1,26 ±0,16	5,01 ±0,11	6,21 ±0,27	6,35 ±0,87*	17,11 ±1,35	65,21 ±2,64	11,33 ±1,84
	тяжелое течение	2,27 ±0,16	2,77 ±0,19*	0,80 ±0,11*	1,38 ±0,17*	4,58 ±0,16**	6,08 ±0,23	7,78 ±0,97**	14,01 ±1,02*	59,7 ±3,08*	18,51 ±2,18***
	цирроз печени	2,25 ±0,13	2,75 ±0,18*	1,14 ±0,13	1,50 ±0,15*	4,45 ±0,21**	6,22 ±0,30	6,71 ±0,89*	18,50 ±0,98	61,2 ±2,46*	13,59 ±1,74*
	ДЖВП, ЖКБ	2,48 ±0,16*	2,54 ±0,21	1,35 ±0,20	1,42 ±0,17*	4,65 ±0,19*	6,39 ±0,28	6,56 ±0,90*	18,67 ±2,07	60,3 ±2,93*	14,47 ±1,94*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

но, увеличение концентрации СХ с нарастанием тяжести МВ и снижение активности фермента лецитин-холестеринацилтрансферазы (ЛХАТ), при развитии цирроза печени косвенно указывают на уменьшение потребления его в стероидогенезе, для синтеза витамина D, жирных кислот.

Отношение ЭХ/СХ, косвенно характеризующее напряженность адаптационно-компенсаторных механизмов, у детей, больных МВ, оказалось уменьшенным. Это, скорее всего, связано с усилением стабилизации клеточных мембран.

При среднетяжелом течении МВ появилась тенденция к снижению уровня НЭЖК, а при тяжелом течении МВ концентрация этой фракции достоверно уменьшалась ($p < 0,05$). Коэффициент НЭЖК/ТГ у больных МВ с нарастанием тяжести заболевания также снижался, что свидетельствует о сдвиге в системе «липолиз–липогенез» в сторону липогенеза, о более напряженном характере энергообеспечения.

У детей с МВ, осложненном ДЖВП, ЖКБ также отмечалась дислипидемия за счет достоверного уменьшения концентрации ЭХ ($p < 0,05$) и увеличения концентрации ФЛ и ТГ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно). Уровень НЭЖК соответствовал уровню такового у здоровых детей.

Таким образом, выявленная нами дислипидемия у детей с МВ отражает нарушения липидного обмена, которые зависят от степени тяжести заболевания. Липосинтетическая направленность метаболизма липидов играет важную роль в патогенезе формирования специфических осложнений МВ, является неблагоприятным «метаболическим фоном» для развития сахарного диабета. В понятие «степень компенсации заболевания» должна обязательно учитываться необходимость учета изменений липидограммы.

При анализе фосфолипидного спектра сыворотки крови у детей с МВ средней тяжести была выявлена дисфосфолипидемия за счет повышения процентного содержания ЛФТХ ($p < 0,05$), который косвенно характеризует интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышение активности фосфолипаз, избирательно нарушающих липиды мембран.

Хотя содержание ФТЭА, на первый взгляд, мало отличается от контроля, однако его удельный вес среди фосфолипидных фракций повышался.

Наиболее выраженные изменения фосфолипидного спектра были выявлены в группе больных с тяжелым течением МВ: отмечалось значительное снижение относительного содержания СФМ и ФТХ ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) на фоне повышения уровня ФТЭА и цитотоксической фракции ЛФТХ ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно).

Такой характер изменений, возможно, обусловлен усиленным включением жирных кислот в ФТЭА и уменьшением их включения в ФТХ. Последний, как известно, активно включается в

энергетические процессы в условиях гипоксии, наблюдаемой при МВ, и снижение его содержания в крови на фоне активации ПОЛ может свидетельствовать о потреблении данной фракции в свободно-радикальных реакциях [11].

Известно также, что дипальмитоилфосфатидилхолин составляет основу легочного сурфактанта. Синтез ФТХ в сурфактанте зависит от pH среды, развивающийся у больных МВ ацидоз, возможно, способствует снижению биосинтеза ФТХ.

При тяжелом течении МВ отмечается снижение коэффициента СФМ/ФТХ за счет дефицита СФМ. По-видимому, снижению содержания СФМ способствуют несколько причин изменения в системе биосинтеза (ингибирование реакции синтеза ацилфингозинов из пальмитоил-КоА, катаболизма и экзогенного потребления). В данном случае уменьшение уровня СФМ, вероятно, связано со снижением активности сфингомиелиназы. Полагают, что активация фосфолипаз А1 и А2 ведет к ингибированию активности сфингомиелиназы.

Соотношение фракций ЛФТХ/ФТХ с нарастанием тяжести заболевания увеличивается (0,09→0,13 при норме 0,05). Не исключено, что повышение содержания ЛФТХ при МВ находится в связи с неферментативным превращением плазмалогенов (ацетальная форма глицерофосфатидов) в лизофосфатиды при снижении интенсивности окислительных процессов.

Исследование фосфолипидного состава сыворотки крови у детей с МВ выявило ряд особенностей становления липидного метаболизма в зависимости от наличия осложнений (цирроз печени, ДЖВП, ЖКБ): отмечалось достоверное увеличение содержания ЛФТХ и ФТЭА ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) и снижение уровня ФТХ ($p < 0,05$). Количество СФМ, наиболее насыщенного по жирнокислотному составу, существенно не менялось.

Такое изменение фракционного состава фосфолипидов, по-видимому, обуславливает неполноценность ферментных систем у больных МВ с нарушенной функцией печени. Нарушение обмена ФЛ в результате снижения активности превращения ФТЭА в ФТХ создает угрозу дефицита синтеза эндогенного холина и лецитина и на фоне нарастающей липидемии свидетельствует о возможном снижении липотропного эффекта в печени.

Изложенное выше позволяет предположить, что изменения показателей липидного и фосфолипидного обмена у детей с МВ с нарушенным функциональным состоянием печени развиваются в несколько этапов. Пусковым механизмом служит липогенез, приводящий к «перенаполнению» печеночных клеток липидами. Для мобилизации их из печени требуется повышенное количество ФЛ. В то же время нарушение физико-химического состава желчи, отмечаемое у больных МВ, ведет к замедлению печеночно-кишечного кругооборота желчи и создает условия

для развития холестатического синдрома, что приводит к более глубоким нарушениям на уровне гепатоцитов, свидетельством которых является измененный фосфолипидный спектр сыворотки крови. Сопутствующая МВ хроническая гипоксия существенным образом влияет на обмен ФЛ крови.

Таким образом, у детей, больных осложненным МВ, снижается способность организма синтезировать сложные липиды, в образовании которых принимают участие высокоэнергетические фер-

менты (ЛХАТ, церамидхолинфосфотрансфераза и др.). При тяжелом течении МВ отмечаются глубокие нарушения липидного метаболизма, которые можно расценить как дислипидемические состояния в связи с несостоятельностью регуляторных систем.

Можно заключить, что комплекс своевременных проводимых клинико-генеалогических и целенаправленных биохимических исследований дает возможность у детей, больных МВ, выявить патологическую направленность их метаболизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов Н.И., Радионова А.М., Каширская Н.Ю., Толстова В.Д. Муковисцидоз: современные аспекты диагностики и лечения. Клиницист. 2006; 4: 42–51.

2. Каширская Н.Ю. Клиническое и прогностическое значение показателей углеводного и жирового обмена у детей и подростков, больных муковисцидозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995.

3. Davis P.B. Advances in treatment of cystic fibrosis. Ped pulmonol, 1994; 10 (Suppl. 10): 69–70.

4. Капранов Н.И. Муковисцидоз: медико-социальное значение, диагностика, возможности терапии. Врач, 2006; 4: 12–16.

5. Nemeth K, Fekete G, Kiss E et al. Analysis of five CFTR mutation in Hungarian cystic fibrosis patients. J. Inherit Metab Dis, 1996; 19 (3): 378–389.

6. Амелина Е.А., Черняк А.В., Чучалин А.Г. Муковисцидоз взрослых: особенности ведения. Пульмонология, 2006 (при-

лож.: 15 лет Рос. центру муковисцидоза): 30–39.

7. Капранов Н.И., Каширская Н.Ю., Воронкова А.Ю. Муковисцидоз. Современные достижения и актуальные проблемы: методические рекомендации для врачей. М.: Медпрактика, 2005.

8. Симанова Т.В., Ожегов А.М. Клинико-генетические особенности поражения органов дыхания при муковисцидозе. Клиницист. 2008; 1: 28–31.

9. Эфендиева Н.Э. Состояние печени при муковисцидозе у детей. Педиатрия. 1983; 5: 29–31.

10. Shonet S.B. Мембраны и болезнь. Пер. с англ. М.: Медицина, 1980.

11. Бурлакова Е.Б., Сторожак Н.М., Храпова Н.Г. и др. Изучение аддитивного антиокислительного эффекта суммы природных антиоксидантов липидов. Вопр. мед. хим. 1990; 4: 72–74.