УДК 616.36-002+616.36-004+616.71-007-234

МЕТАБОЛІТИ ВІТАМІНУ D У ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ І ЦИРОЗАМИ ПЕЧІНКИ

Митник З.М.

Івано-Франківська державна медична академія, м. Івано-Франківськ

Вступ. Відомо, що саме печінка відіграє домінуючу роль у метаболізмі вітаміну D [1] і, можливо, визначає ефективність утилізації цього вітаміну. Тому можна очікувати, що порушення функції печінки, ц хронічні захворювання зумовлюють розлади метаболізму вітаміну D, асоціюються з метаболічними захворюваннями кісток і гіпокальціємією. Утворення активних форм вітаміну D відбувається в декілька етапів. Першим з них є фотохімічний синтез вітаміну D з провітаміну 7-дегідрохолестерину. Потім під впливом гідролаз молекула вітаміну D підпадає під дві реакції

гідроксилювання: перша перебігає у печінці по С25 боковому ланцюгу, друга – в нирках по шляху С1 у кільці А. Внаслідок складних перетворень синтезується гормонально активна форма вітаміну D – 1,25-дигідроксивітамін D3 (D-гормон, кальцитріол, 1,25-дигідроксихолекальциферол, 1,25(OH)2D3) [3, 5]. Порушення функції печінки зумовлюють дефект печінкового гідроксилювання вітаміну D і відповідно низький рівень гідроксивітаміну D і, як наслідок, демінералізацію скелета [6; 8].

Метою дослідження було визначення концентрації метаболітів вітаміну D у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки.

Матеріали і методи дослідження. Під спостереженням знаходилося 72 хворих із хронічними захворюваннями печінки. Серед них: 37 хворих на хронічні вірусні гепатити і 35 хворих на цирози печінки (у 25 пацієнтів визначено вірусну природу цирозу, у 10 – алкогольну). За статевою характеристикою обстежені особи розподілилися наступним чином: 48 чоловіків (66,67%) і, відповідно, 24 жінки (33,33%). Середній вік пацієнтів становив 46,6±4,8 років. При визначенні маркерів встановлено, що в групі хворих із хронічними гепатитами (ХГ) у 16 осіб визначався високий титр HBsAg, у решти – анти HCV IgG і IgM. Таким чином, у 16 хворих (43,24%) діагностовано хронічний гепатит В, у 21 хворого (56,76%) – хронічний гепатит С. У групі хворих із цирозом печінки (ЦП) при визначенні етіологічних чинників захворювання встановлено значення наступних вірусів: у 20 пацієнтів виявлялися маркери гепатиту С, у 4-х – віруси гепатиту В і дельта-інфекції, у 1-го пацієнта – маркери гепатиту В. За важкістю дисфункції печінки 9 (36%) пацієнтів були віднесені до групи А за класифікацією Child-Pugh, 14 (56%) хворих – до групи В, 5 (20%) – до групи С.

З метою оцінки стану метаболізму вітаміну D проводили визначення в сироватці крові основних метаболітів вітаміну D – 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) і кальцитріолу або 1,25-дигідроксихолекальциферолу (1,25(OH)2D). Визначення концентрації цих метаболітів у сироватці крові проводили імуноферментним методом за допомогою наборів "25-OH-Vitamin D3" і "1,25(OH)2-Vitamin D3" комерційної фірми "Immundiag". Дослідження проводилися в лабораторії імуноферментного і радіоімунного аналізу Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Контрольні значення показників визначено у 15 практично здорових осіб без супутніх захворювань, здатних впливати на процеси кісткового ремоделювання.

Отримані результати опрацьовані статистично на ПМК "Pentium-II" за допомогою пакетів комп'ютерних програм "Statistica 5.0".

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження концентрація метаболітів вітаміну D наведені в таблиці 1.

У всіх пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки спостерігалося зниження концентрацій метаболітів вітаміну D, проте це зниження було нерівномірно виражено в групах. Між групами пацієнтів із хронічними гепатитами і цирозами печінки встановлені вірогідні відмінності щодо концентрацій 25-гідроксивітаміну D і 1,25-дигідроксихолекальциферолу ($P<0,05$ порівняно із хворими на вірусний цироз; $P<0,001$ порівняно із хворими на алкогольний цироз печінки). У хворих на вірусні гепатити печінки відзначається вірогідне ($P<0,05$) зменшення рівнів 25-гідроксивітамін D і 1,25-дигідроксихолекальциферолу, проте різниць між групами хворих залежно від етіології вірусних гепатитів нами не було встановлено. Інша картина спостерігалася у хворих із цирозами печінки. Так, у хворих із вірусним генезом цирозу відзначалося вірогідне суттєве зниження концентрації 25(OH)D на 62,44%, при алкогольну цирозі печінки зниження рівнів метаболітів вітаміну D виявилося ще істотнішим – на 68,01%. Вміст кальцитріолу також вірогідно знижувався в 2,8 разів при вірусному цирозі і в 4,4 рази при алкогольному цирозі.

Щоб оцінити вплив ступеня дисфункції печінки на виразність недостатності вітаміну D і його метаболітів, ми провели аналіз змін його основних метаболітів залежно від ступеня декомпенсації, що оцінювали за критеріями Child-Pugh. Спостерігалося вірогідне зниження концентрації 25-гідроксивітаміну D і 1,25-дигідроксихолекальциферолу в сироватці крові при наростанні ступеня дисфункції печінки. Так, при компенсованому цирозі печінки концентрація 25-гідроксивітаміну D становила 12,93±5,42 нг/мл, а при декомпенсованому – 4,53±1,22 нг/мл (зниження в 2,8 рази). Сироваткова концентрація 1,25-дигідроксихолекальциферолу при декомпенсованому цирозі печінки знижувалася в 2,6 разів. Це наголошує на тому, що при порушенні функції печінки значною мірою страждає саме утворення 25-гідроксивітаміну D, тобто механізми першого гідроксилювання вітаміну D.

Як відомо, сироваткова концентрація 25-гідроксивітаміну D відображає загальний статус вітаміну D у пацієнтів із нормальною функцією нирок, оскільки утворення даного метаболіту відбувається в печінки під час першого гідроксилювання вітаміну D [1]. Тому зниження саме цього метаболіту вказує на порушення функції печінки і на зв'язок між ступенем її дисфункції і порушенням метаболізму кальційтропного гормону, яким є вітамін D [3, 5, 6]. Утворення 1,25-дигідроксихолекальциферолу відбувається в нирках при другому гідроксилюванні. Він є найпотужнішим і найактивнішим метаболітом вітаміну D; всі системні гормоноподібні ефекти вітаміну D пов'язують із впливом саме цього метаболіту [1, 3, 5]. Різке його зниження у хворих із хронічними недугами печінки вказують на порушення функції нирок, а саме на недостатність α-гідроксилази, яка гідролізує 25-

гідроксихолекальциферол на 1,25-дигідроксихолекальциферол [7]. Останній здійснює регуляцію всмоктування кальцію в шлунково-кишковому тракті через регуляцію процесів всмоктування і переносу; а також має різноплановий вплив на кісткову систему. У літературі описуються такі регуляторні механізми дії активного метаболіту вітаміну D [3; 4].

Таблиця 1

Показники вмісту активних метаболітів вітаміну D у хворих на хронічний гепатит і цироз печінки

Групи пацієнтів	n	Вміст у сироватці крові	
		25(OH)D, нг/мл	1,25(OH)2D, пг/мл
Контроль	15	26,76±9,27	53,47±10,54
Хронічний гепатит В	16	17,33±5,67	37,58±7,43
P		<0,05	<0,05
Хронічний гепатит С	21	16,98±6,33	34,63±7,12
P		<0,05	<0,05
P1		>0,5	>0,05
Вірусний цироз печінки	25	10,05±4,33	18,46±3,67
P		<0,001	<0,001
P3		<0,05	<0,01
Алкогольний цироз печінки	10	8,56±5,12	12,93±2,36
P		<0,001	<0,001
P2		<0,05	<0,05
P3		<0,01	<0,01

Примітки:
P – вірогідність різниць порівняно із контрольною групою;
P1 – вірогідність різниць між групами хворих на хронічний гепатит;
P2 – вірогідність різниць між групами хворих на цирози печінки;
P3 – вірогідність різниць між групами хворих на хронічний гепатит і цироз печінки.

Таблиця 2

Показники вмісту активних метаболітів вітаміну D у хворих на цироз печінки залежно від ступеня її дисфункції

Групи пацієнтів	n	Вміст у сироватці крові	
		25(OH)D, нг/мл	1,25(OH)2D, пг/мл
Контроль	15	26,76±9,27	53,47±6,54
Групи хворих на цироз печінки за ступенем її дисфункції:			
Клас А за Child-Pugh	9	12,93±5,42	23,76±6,28
P		<0,05	<0,001
Клас В за Child-Pugh	14	9,78±4,16	15,47±6,33
P		<0,001	<0,001
P1		>0,05	<0,05
Клас С за Child-Pugh	5	4,53±1,22	8,93±4,12
P		<0,001	<0,001
P1		<0,001	<0,001

Примітки:
P – вірогідність різниць порівняно із контрольною групою;
P1- вірогідність різниць порівняно з групою А.

Вплив на остеобласти через рецептори VDR.

Стимулювання диференціації та росту остеобластів.

Стимулювання синтезу остеокальцину та остеопонтину.

Пригнічення синтезу прозапальних цитокінів.

Посилення синтезу факторів росту (інсуліноподібного фактора росту I, трансформуючого фактора росту β).

Вплив на остеокласти через мікрооточення та рецептори на їх попередниках.

Стимулювання диференціації та дозрівання моноцитів та монобластів.

Збільшення виділення лімфокінів Т-лімфоцитами, що стимулюють дозрівання остеокластів.

Пригнічення проліферації паратиреоїдних клітин.

Таким чином, низький рівень гідроксилювання вітаміну D в печінці зумовлює низький рівень другого етапу гідроксилювання і, як наслідок, порушення кальцієвого обміну, вторинний гіперпаратиреоїдизм, розвиток демінералізації скелета, остеопенічний стан і остеопороз.

Висновки. У хворих на хронічні гепатити і цирози печінки відзначається вірогідне зниження в сироватці крові метаболітів вітаміну D – 25-гідроксивітаміну D і 1,25-дигідроксихолекальциферолу.

У хворих на цироз печінки спостерігається більш виразне зниження вмісту зазначених метаболітів, ніж у хворих із хронічними вірусними гепатитами. Серед хворих на цироз печінки найнижчі рівні 25-гідроксивітаміну D і 1,25-дигідроксихолекальциферолу виявлено при алкогольному генезі цирозів і при вираженій дисфункції печінки (клас С за Child-Pugh).

ЛІТЕРАТУРА

1. Бауман В.К. Биохимия и физиология витамина D. – Рига: Зинатне, 1989. - 480с.
2. Мейер К.П. Вирусные гепатиты. - СПб: Теза. - 1998. - 331с.
3. Нейко Є.М., Головач І.Ю. Вітамін D та його активні метаболіти: патогенетичні основи застосування при вторинному остеопорозі // Проблеми остеології.- 2000.- Т. 3, № 1. - С. 44-50.
4. Шварц Г.Я. Витамин D, D-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты действия // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - № 3. - С. 2-6.
5. Kanda T., Otsuki M., Akeyama T., et al. The disorder of vitamin D metabolism in patients with liver cirrhosis // Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.- 1985.- Vol. 61, № 1. - P. 14-21.
6. Monegal A., Navasa M., Guanabens N., et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation // Calcif. Tissue Int. - 1997. - Vol. 60, № 2. - P. 148-154.
7. Shiomi S., Masaki K., Habu D., et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver // J. Gastroenterol. Hepatol. - 1999. - Vol. 14, №6. - P. 547-552.
8. Tsuneoka K., Tameda Y., Takase K., Nakano T. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis // J.Gastroenterol.- 1996.- Vol. 31, № 5.- P. 669-678.

SUMMARY

VITAMIN D METABOLITES IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

Mytnyk Z.M.

In 72 patients with chronic liver disorders (37 patients with chronic viral hepatitis and 35 patients with liver cirrhosis) serum contents of basic vitamin D metabolites – 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxycholecalciferal were studied. It was established, that in patients with chronic liver diseases the concentration of these metabolites is significantly lower, and in patients with cirrhosis a considerable decrease of vitamin D metabolites is observed. The concentration of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxycholecalciferal didn't depend on the etiology of chronic hepatitis (there were no significant differences between groups of patients with viral hepatitis B and viral hepatitis C). Among patients with liver cirrhosis, the lowest levels of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxycholecalciferal were revealed in patients with alcoholic liver cirrhosis and under the decompensation process (Child-Pugh C). The discovered changes of vitamin D metabolites concentration indicate their involvement in the structural and functional bone disorder, particularly, in the development of osteoporosis.

Key words: chronic liver hepatitis, liver cirrhosis, vitamin D metabolites, osteoporosis