

КЛІНІКО-БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ В ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Л.М. Іванова, Ю.В. Сигоренко

Луганський державний медичний університет

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень.

За статистичними даними, рівень захворюваності, пов'язаної з хронічною патологією печінки, у всьому світі неухильно зростає, що зумовлює збільшення частоти випадків як із тимчасовою, так і з постійною втратою працездатності внаслідок прогресуючого перебігу хронічних гепатитів (ХГ) з розвитком у подальшому фіброзу і цирозу печінки [1, 5, 16]. Основним типом ураження печінки неалкогольного та невірусного генезу вважають стеатоз печінки (СП) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [2, 6]. НАСГ — це одна з форм неалкогольного жирового ураження печінки, яка характеризується поряд зі стеатозом запально-некротичними процесами в тканині цього органа [13]. За сучасним уявленням про патогенетичні механізми трансформації СП у НАСГ, крім ожиріння печінки (тобто «першого поштовху»), для виникнення стеатогепатиту потрібні конкретні екзогенні чинники [18, 19], які сприяють активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з виникненням оксидативного стресу та підвищенню продукції прозапальних цитокінів (ЦК), зокрема ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-6 тощо, що відповідає концепції «другого поштовху» [14, 20]. Тобто для формування НАСГ у пацієнтів з початковим СП має бути додаткове джерело окиснювального стресу, здатне посилювати ліпопероксидацію біомембран гепатоцитів, у результаті чого відбувається подолання рівня нормального клітинного захисту, виникають некрози печінкових клітин та вторинно розвивається запальний процес у паренхімі печінки, тобто саме НАСГ [14, 19, 20]. Оксидативний стрес унаслідок накопичення в крові й тканинах продуктів ПОЛ, пригнічення функціональної активності системи антиоксидантного захисту та імунодефіцитні стани, що супроводжують хронічні запалення дихаль-

ної системи як неспецифічного [22, 23], так і туберкульозного генезу [17], можливо, відіграють роль «другого поштовху» під час трансформації СП у НАСГ та зумовлюють його невпинне прогресування. Останнім часом на тлі зростання рівня захворюваності, пов'язаної з хронічною патологією бронхолегеневої системи, зокрема і у вигляді хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) [21] або туберкульозу органів дихання [15], усе частіше увагу дослідників привертає патологія печінки, яка розвивається в разі тривалого лікування цих хвороб [8, 11]. Але питання щодо перебігу НАСГ при поєднаному ураженні бронхолегеневої системи (ХОЗЛ та туберкульоз легень) широко не вивчали, тому набуває актуальності, особливо щодо розроблення раціональних підходів до ефективного лікування.

Мета роботи — вивчити клініко-біохімічні особливості НАСГ у хворих на ХОЗЛ, поєднане з туберкульозом легень (ТЛ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням в умовах стаціонару перебували 83 хворих на НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ та ТЛ. Вік хворих становив від 20 до 59 років, серед них було 59 (71,1 %) чоловіків та 24 (28,9 %) жінки. В обстеження не залучали пацієнтів, що зловживали алкоголем, а також осіб, у яких під час обстеження методом імуноферментного аналізу та полімеразної ланцюгової реакції було виявлено маркери вірусних гепатитів (HBV або HCV).

Для оцінення функціонального стану печінки вивчали з використанням уніфікованих методів [7] біохімічні показники, зокрема визначали в крові рівень загального білірубину й його фракцій (прямої та непрямої), активність сироваткових аміно-

трансфераз — АлАТ і АсАТ; вміст холестерину, β -ліпопротеїдів у крові, активність екскреторних ферментів — лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутаміл-транспептидази (ГГТП); тимолової проби [7, 12]. Функціональні проби печінки оцінювали в комплексі з клінічними даними.

Вивчали також загальну активність ключового ферменту анаеробного гліколізу — лактатдегідрогенази (ЛДГ), тобто (КФ.1.1.1.27) — гліколітичного ферменту, що зворотно каталізує окиснення лактату в піровиноградну кислоту [7]. Ізоферментний спектр ЛДГ досліджували методом електрофорезу в поліакриламідному гелі на приладі для електрофорезу ПЕФ-3 [3]. Визначали рівень активності фракцій з найбільшою електрофоретичною рухливістю ЛДГ₁₊₂ (анодні «аеробні» фракції), проміжної фракції ЛДГ₃ та катодних «анаеробних» фракцій ЛДГ₄₊₅ [4].

Морфологічний (сонографічний) стан печінки та функціональні зміни з боку жовчовивідних шляхів оцінювали за допомогою УЗД органів черевної порожнини з використанням апарата Aloka SSD-630 (Японія) та абдомінальних датчиків. Враховували розміри, ехоцильність і рівномірність ехоструктури печінкової паренхіми, стан підшлункової залози, селезінки [10].

Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» на підставі анамнестичних та рентгенологічних даних і результатів спірографії. За даними комплексного клініко-мікробіологічного, рентгенологічного та інструментального досліджень у всіх пацієнтів вперше встановлено діагноз ТЛ — І категорія диспансерного спостереження. Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів програм Microsoft Office і Statistica.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ і ТЛ, спостерігалися чітко виражені інтоксикаційний та астеноневротичний синдроми. Більшість пацієнтів скаржилися на виражену загальну слабкість (100 %), підвищену стомлюваність і зниження працездатності (100 %), схуднення (97,6 %), «профузну» нічну пітливість (82,9 %), фебрильну або субфебрильну температуру тіла переважно у другій половині дня (73,2 %), погіршення апетиту (94,1 %), поверхневий сон (75,6 %), дратівливість (68,3 %) і дифузний головний біль (97,6 %). Значна частота й вираженість цього симптомокомплексу була пов'язана з одночасним розвитком та прогресуванням запального процесу в легенях неспецифічного і туберкульозного характеру. Зі скарг, що безпосередньо стосувалися патології печінки, пацієнти вказували на помірну тяжкість у правому підребер'ї (58,5 %), гіркоту або металевий присмак у роті (43,9 %), нудоту (38,5 %). Під час об'єктивного обстеження у хворих виявляли субіктеричність

склер (31,7 %), у незначній кількості телеангіоектазії або розширення дрібних венозних судин та капілярів здебільшого на шкірі бокових поверхонь тулуба (59 %), інколи також на обличчі, пальмарну еритему (79,5 %), мармуровість долонь та передпліч (77,1 %), матовість нігтьових лож (57,8 %). У більшості пацієнтів язик був обкладений щільним білим або брудним жовтуватим нальотом. У всіх обстежених виявлено помірно виражене збільшення печінки, яка виступала на 2—4 см з-під реберного краю, край печінки частіше тупий, заокруглений, чутливий у 53,6 % хворих. Усі пацієнти мали різного ступеня вираження бронхолегеневий симптомокомплекс.

За даними УЗД органів черевної порожнини в обстежених встановлено збільшення розмірів печінки, її гіперехогенність та нерівномірну щільність, в окремих випадках — розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків.

Біохімічне обстеження крові у хворих з НАСГ, поєднаним з ХОЗЛ та ТЛ, виявило зміни показників, що характеризують функціональну активність печінки. Вміст загального білірубину в сироватці крові підвищений у середньому в 1,4 разу (норма $18,5 \pm 0,6$ мкмоль/л; $p < 0,05$) — $25,1 \pm 0,3$ мкмоль/л. Показник загального білірубину зростав за рахунок фракції зв'язаного (прямого) білірубину, рівень якого перевищував норму в середньому в 2,8 разу (норма $3,3 \pm 0,1$ мкмоль/л; $p < 0,05$) й становив $9,2 \pm 0,2$ мкмоль/л. Концентрація вільного (непрямого) білірубину в сироватці в більшості обстежених була в межах норми ($p > 0,05$). Активність АлАТ у сироватці крові в обстежених хворих була підвищеною щодо норми в середньому в 3,8 разу (норма $0,56 \pm 0,03$ ммоль/(л·год); $p < 0,001$) і досягла $2,12 \pm 0,06$ ммоль/(л·год). Активність АсАТ також зазнала негативних змін — перевищила значення норми в середньому в 3,4 разу (норма $0,45 \pm 0,03$ ммоль/(л·год); $p < 0,001$) і дорівнювала $1,54 \pm 0,05$ ммоль/(л·год) ($p < 0,001$). Індекс де Рітиса, що відображає співвідношення активності сироваткових амінотрансфераз (АсАТ/АлАТ) становив $0,73 \pm 0,02$, що відповідає нижній межі норми. У пацієнтів, які перебували під спостереженням, показник тимолової проби становив $6,87 \pm 0,3$ од., що було більше за норму в середньому в 1,7 разу (норма $4,0 \pm 0,1$; $p < 0,01$).

Зауважимо, що для НАСГ, поєднаний з хронічною патологією органів дихання, характерний у більшості випадків помірно виражений синдром холестаза. Це підтверджується тим, що активність ЛФ була більшою за показник норми в середньому в 1,8 разу (норма $2,99 \pm 0,12$ ммоль/(л·год); $p < 0,001$) і дорівнювала $5,27 \pm 0,16$ ммоль/(л·год). Одночасно активність ГГТП перевищувала норму в середньому в 1,7 разу (норма 1286 ± 34 мкмоль/л год; $p < 0,01$), дорівнюючи 2207 ± 27 мкмоль/л год. В обстежених також була підвищеною концентрація холестерину в сироватці крові в середньому в 1,8 разу (норма $3,72 \pm 0,22$ ммоль/л) — $6,71 \pm 0,16$ ммоль/л. Вміст β -ліпопротеїдів у сироватці крові становив $6,1 \pm 0,07$ г/л, що було біль-

Таблиця 1. Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки пацієнтів ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Норма	Хворі	p
Білірубін, мкмоль/л: загальний	18,5 ± 0,6	25,1 ± 0,3	< 0,05
зв'язаний	3,3 ± 0,1	9,2 ± 0,2	< 0,01
вільний	15,2 ± 0,4	15,9 ± 0,5	0,05
АлАТ, ммоль/(л·год)	0,56 ± 0,03	2,12 ± 0,06	< 0,001
АсАТ, ммоль/(л·год)	0,45 ± 0,03	1,54 ± 0,05	< 0,001
АсАТ/АлАТ	0,76 ± 0,02	0,73 ± 0,02	0,05
Тимолова проба, од.	4,0 ± 0,1	6,87 ± 0,3	< 0,01
ГГТП, мкмоль/(л·год)	1286 ± 34	2207 ± 27	< 0,001
ЛФ, ммоль/(л·год)	2,99 ± 0,12	5,27 ± 0,16	< 0,01
Холестерин, ммоль/л	3,72 ± 0,22	6,71 ± 0,16	< 0,001
β-Ліпопротеїди, г/л	3,2 ± 0,08	6,1 ± 0,07	< 0,001

ше за норму ($3,2 \pm 0,08$ г/л) у середньому в 1,9 разу ($p < 0,01$).

У хворих на НАСГ, поєднаний з ХОЗЛ і ТЛ, виявлено також суттєві зміни як загальної активності, так й ізоферментного спектра ЛДГ (табл. 2).

З табл. 2 видно, що активність ЛДГ_{заг.} була підвищена в середньому в 1,27 разу (норма $(2,11 \pm 0,11)$ мкмоль/(л·с) $p < 0,05$) і становила $(2,66 \pm 0,09)$ мкмоль/(л·с). Під час аналізу ізоферментного спектра ЛДГ (КФ 1.1.1.27) встановлено, що виявлені зсуви полягають у підвищенні як відносної, так і абсолютної активності суми ферментів ЛДГ₄₊₅, так званої анаеробної фракції. Так, у відсотковому відношенні вміст суми ферментів ЛДГ₄₊₅ у пацієнтів був збільшений у середньому в 3,16 разу порівняно з нормою ($6,3 \pm 0,4$; $p < 0,001$) — $(19,6 \pm 1,6)$ %. Більше виражена кратність зростання цього показника спостерігалась в абсолютному значенні, тобто показник був вищим за норму ($(0,13 \pm 0,01)$ мкмоль/(л·с)) у середньому в 4,15 разу та дорівнював $(19,6 \pm 1,6)$ мкмоль/(л·с) ($p < 0,001$).

Відносний вміст суми «аеробних» ізоферментів ЛДГ₁₊₂ був дещо зниженим — у середньому в 1,29 разу (норма $(77,5 \pm 2,3)$ %; $p < 0,05$) та дорівнював $(61,2 \pm 1,3)$ %. Абсолютна активність суми ЛДГ₁₊₂ вірогідно від норми цього показника не відрізнялася ($p > 0,1$). Також спостерігалось певне підвищення абсолютної активності проміжного ізоферменту ЛДГ₃ при близьких до норми значеннях його відносного вмісту в ізоферментному

спектрі ЛДГ. Справді, кратність підвищення активності ЛДГ₃ становила 1,56 разу (норма $(0,34 \pm 0,02)$ мкмоль/(л·с); $p < 0,01$), а показник сягав $(0,51 \pm 0,03)$ мкмоль/(л·с).

Таким чином, виявлені у пацієнтів з НАСГ, поєднаним із ХОЗЛ та ТЛ, зміни енергетичного метаболізму характеризувалися суттєвим підвищенням активності «анаеробних» ізоферментів ЛДГ₄₊₅. Такі зміни спектра ЛДГ вважають характерними для перебудови метаболізму на анаеробний тип з активністю анаеробного гліколізу [9].

ВИСНОВКИ

Для клінічної симптоматики при НАСГ у хворих з ХОЗЛ та ТЛ характерні інтоксикаційний та астеноневротичний синдроми, вираженість і частота яких пов'язана значною мірою з одночасним розвитком та прогресуванням запального процесу в легенях. Щодо симптомів ураження печінки, то обстежених пацієнтів непокоїла помірна тяжкість у правому підребер'ї, гіркота або металевий присмак у роті, спостерігалися субіктеричність склер, позитивна ознака Високовича, телеангіоектазії, пальмарна еритема, мармуровість долонь, обкладеність язика щільним білим або брудним жовтуватим нальотом, помірно виражена гепатомегалія, чутливість печінкового краю.

Біохімічні показники функціонального стану печінки, в пацієнтів з НАСГ, поєднаним з ХОЗЛ та ТЛ, характеризуються помірно вираженою гіпербі-

Таблиця 2. Рівень активності ЛДГ та її ізоферментного спектра в обстежених пацієнтів ($M \pm m$)

Показник	Норма	Хворі	p
ЛДГ загальний, мкмоль/(л·с)	2,11 ± 0,11	2,66 ± 0,09	< 0,05
ЛДГ ₁₊₂ , %	77,5 ± 2,3	61,2 ± 1,3	< 0,05
мкмоль/(л·с)	1,64 ± 0,05	1,63 ± 0,03	> 0,1
ЛДГ ₃ , %	16,2 ± 1,1	19,2 ± 1,1	> 0,05
мкмоль/(л·с)	0,34 ± 0,02	0,51 ± 0,03	< 0,01
ЛДГ ₄₊₅ , %	6,3 ± 0,4	19,6 ± 1,6	< 0,001
мкмоль/(л·с)	0,13 ± 0,01	0,52 ± 0,05	< 0,001

лірубінемією, переважно за рахунок фракції зв'язаного (прямого) білірубину, підвищенням активності сироваткових амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ) та показника тимолової проби. У цих хворих виявлено підвищений рівень холестерину і β-ліпопротеїдів у сироватці крові, значне зростання активності екскреторних ферментів — ГГТП і ЛФ, що свідчило про помірно виражений синдром холестазу.

У пацієнтів з НАСГ, поєднаним з ХОЗЛ та ТЛ, підвищена активність у крові ключового ферменту анаеробного гліколізу — ЛДГ, тобто КФ.1.1.1.27, а також є суттєві зсуви ізoferментного спектра ЛДГ у вигляді підвищення вмісту «анаеробних» катодних ізoferментів ЛДГ₄₊₅ у сироватці крові хво-

рих у відносному вимірюванні в 3,16 разу і в абсолютній активності — у 4,15 разу порівняно з нормою. Такий характер змін ізoferментного спектра ЛДГ свідчить про переключення енергетичного обміну на менш ефективний, ніж окисне фосфорилування, шлях анаеробного гліколізу.

Виходячи з отриманих даних щодо клініко-біохімічних особливостей НАСГ у хворих із поєднаною патологією бронхолегеневої системи, надалі може бути доцільним вивчення основних патогенетичних ланок цього коморбідного захворювання, зокрема вираженості синдрому «метаболічної» інтоксикації, з метою подальшої корекції виявлених змін та підвищення ефективності лікування загалом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бабак О.Я., Колеснікова О.В.* Стан сироваткових маркерів фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки // *Сучасна гастроентерол.*— 2008.— № 3 (41).— С. 9—13.
2. *Бабак О.Я., Колеснікова Е.В.* Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома // *Укр. терап. журн.*— 2006.— № 3.— С. 4—8.
3. *Гааль З., Медьеш Г., Верецкеи А.* Электрофорез в разделении биологических макромолекул: Пер. с англ.— М.: Мир, 1982.— 448 с.
4. *Герман Н.Г., Гудумак В.С., Маган Н.И.* Электрофоретическое разделение изоферментов лактатдегидрогеназы в геле агарозы // *Лабораторное дело.*— 1982.— № 9.— С. 33—35.
5. *Звартау Э.Э., Крупицкий Е.М., Лиознов Д.А. и др.* Коморбидность наркологических и социально значимых инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // *Вопросы наркологии.*— 2005.— № 2.— С. 68—73.
6. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // *Болезни органов пищеварения.*— 2003.— Т. 2, № 2.— С. 41—46.
7. *Комаров Ф.И.* Биохимические исследования в клинике.— М.: Медпресс-информ, 2003.— 168 с.
8. *Краснов В.А., Роньжина Е.Г., Петренко Т.И. и др.* Особенности течения туберкулеза легких у больных с патологией печени // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.*— 2003.— № 4.— С. 26—28.
9. *Мушамбаров Н.Н.* Метаболизм: структурно-химический и термодинамический анализ. В 3 т. Т. 2. Обмен углеводов и энергетический метаболизм.— М.: Химия, 1998.— 2-е изд.— С. 345—652.
10. *Панчишин Ю.М.* Ультрасонографічні критерії стеатозу печінки // *Укр. мед. часопис.*— 2008.— № 4 (66) — С. 106—112.
11. *Полунина Т.Е.* Лекарственные поражения печени // *Лечащий врач.*— 2005.— № 3.— С. 69—72.
12. *Ослопов В.Н., Садыкова А.Р., Абдуллахов Р.А.* Клиническая лабораторная диагностика.— М.: Медпресс-информ, 2003.— 228 с.
13. *Фадеев Г.Д.* «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение // *Сучасна гастроентерол.*— 2003.— № 3 (13).— С. 9—17.
14. *Фадеев Г.Д., Кравченко Н.А., Виноградова С.В.* Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита // *Сучасна гастроентерол.*— 2005.— № 3 (23).— С. 88—95.
15. *Фещенко Ю.И., Турчанко Л.В., Мельник В.М.* Перспективы контролю за туберкулезом в Україні // *Укр. пульмонолог. журн.*— 2005.— № 2.— С. 5—8.
16. *Філіппов Ю.О., Скирга І.Ю., Петрчук Л.М.* Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // *Гастроентерологія: Міжвід. збірник.*— Дніпропетровськ, 2006.— Вип. 37.— С. 3—9.
17. *Чернушенко Е.Ф.* Актуальные вопросы иммунологии туберкулеза легких // *Журн. практичного лікаря.*— 2006.— № 3.— С. 8—14.
18. *Adams L.A., Angulo P.* Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *Postgrad. Med. J.*— 2006.— Vol. 82.— P. 315—322.
19. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis / J. Medina, L. Fernandez-Salazar, L. Garcia-Buey, R. Moreno-Otero // *Diabetes Care.*— 2004.— Vol. 27, N 8.— P. 2057—2066.
20. *Brunt E.M., Tiniakos D.G.* Pathological features of NASH // *Front. Biosci.*— 2005.— Vol. 1, N 10.— P. 1475 — 1484.
21. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COPD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention: NHLBI / WHO Updated, 2007.— 28 p.
22. *Drost E.M., Skwarski K.M., Sauleda J. et al.* Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD // *Thorax.*— 2005.— N 60 (4).— P. 293—300.
23. *Kanazawa H., Yoshikawa J.* Elevated Oxidative Stress and Reciprocal Reduction of Vascular Endothelial Growth Factor Levels With Severity of COPD // *Chest.*— 2005.— Vol. 128.— P. 3191—3197.

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ
В СОЧЕТАНИИ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко

Неалкогольный стеатогепатит у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с туберкулезом органов дыхания характеризуется наличием интоксикационного, астеноневротического и диспептического синдромов. У больных с этой коморбидной патологией в сыворотке крови выявлено повышение уровня билирубина, холестерина, β -липопротеидов, АЛАТ, АсАТ, показателя тимоловой пробы и значительный рост активности экскреторных ферментов — γ -глутамилтранспептидазы и лужной фосфатазы. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови этих пациентов также была повышена за счет увеличения содержания ЛДГ₄₊₅, что свидетельствовало о переключении энергетического обмена на малоэффективный путь анаэробного гликолиза.

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF NONALCOHOLIC STEATONEPATITIS
IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
IN COMBINATION WITH PULMONARY TUBERCULOSIS**

L.M. Ivanova, Yu.V. Sidorenko

Nonalcoholic steatohepatit in patients with the chronic obstructive pulmonary disease in combination with pulmonary tuberculosis is characterized by the presence of intoxication, astenic-neurotic and dyspeptic syndromes. patients with the this comorbidic pathology have the raised levels of bilirubin, cholesterol, β -lipoproteins, АIAT, АsAT, index of thymol test and significant increase of the excretory activity factors — GGTP and LP. Activity of lactate dehydrogenize (LDH) in blood of these patients was also increased due to the increase of LDH₄₊₅, testifying the switching of the energy metabolism on the low-effective anaerobic glycolysis.