

# ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*В.В. Харченко*

*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ*

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, функціональний стан печінки, енергетичний обмін, диференційована дієта, метаболічна терапія.

Останніми роками спостерігається стрімке зростання рівня захворюваності на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). Найчастіше вона розвивається в осіб з вісцеральним ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, гіпертонічною хворобою (ГХ), гіперліпопротеїдемією та іншими обмінними захворюваннями, які об'єднано загальним терміном «метаболічний синдром» (МС). Увага до проблеми МС зумовлена значним поширенням ожиріння та швидкими темпами зростання рівня захворюваності у світі. За даними ВООЗ, у 2003 році приблизно 1,7 млрд людей на планеті мали надмірну масу тіла або ожиріння — це практично кожний четвертий. Враховуючи такі темпи, можна передбачити, що до 2025 року ожиріння буде у 50 % жінок та 40 % чоловіків. За такими прогнозами можна легко передбачити, що переважною патологією печінки в недалекому майбутньому буде НАЖХП.

Головною морфологічною ознакою стеатозу печінки та стеатогепатиту є підвищене відкладання тригліцеридів. Розвиток НАЖХП значно зростає у разі збільшення абдомінального депо жиру. Вільні жирні кислоти, які вивільняються внаслідок інтенсивного ліполізу вісцерального жиру у значних кількостях потрапляють у печінку, що сприяє розвитку стеатозу печінки, зниженню деградації інсуліну гепатоцитами, розвитку гіперінсулінемії. У загальному кровотоці вільні жирні кислоти знижують поглинання та утилізацію глюкози в м'язовій тканині, тим самим поглиблюють інсулінорезистентність. Надлишок вільних жирних кислот у крові призводить до надмірного утворення тригліцеридів в органах і тканинах, що порушує утилізацію глюкози цими тканинами та призводить до зниження їхнього енергетичного потенціалу. Розвиток стеатозу печінки, на нашу думку, є відправною точкою МС. Збільшення частки жиру в печінці зменшує депо глікогену і призводить до гіперглікемії, яка своєю чергою викликає гіперінсулінемію.

Відомо, що печінка регулює якісний та кількісний склад метаболітів у крові, там відбувається метаболізм більшості гормонів та біологічно активних речовин. Так, одне проходження інсуліну з кров'ю через печінку в нормі інактивує до 40 % інсуліну. При стеатозі печінки порушується метаболізм гормонів, знижується інактивація інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Таким чином запускається одна із основних патогенетичних ланок патогенезу метаболічного синдрому — гіперінсулінемія, яка тягне за собою цілу низку метаболічних порушень з боку різних органів і тканин.

Крім того, високий рівень вільних жирних кислот стимулює процеси вільнорадикального окиснення та накопичення продуктів переокисного окиснення ліпідів, які мають токсичний та пошкоджувальний ефекти. Наростаюча інсулінорезистентність і надлишок вільних жирних кислот призводить до порушень активності ліпопротеїдази та печінкової ліпази, що підсилює синтез тригліцеридів, ЛПДНЩ та апо-В печінкою. Вказані зміни призводять до розвитку атерогенної дисліпідемії та ГХ. Надмірне накопичення тригліцеридів в тканинах може викликати порушення функціонування цих тканин — зниження скоротливої функції міокарда, порушення функціонального стану судинної стінки, розвитку ГХ та інших уражень.

Мета роботи — вивчити порушення функціонального стану печінки та показників енергетичного метаболізму і розробити диференційовану терапію порушень у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ.

## **МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежено 182 хворих на НАЖХП в поєднанні з ГХ. Крім загальноклінічних, антропометричних, лабораторних, інструментальних досліджень визначали біохімічні показники функціонального стану печінки: вміст у крові білірубину, альбуміну,

глобулінових фракцій, активність аланінтранспептидази (АЛТ), аспартаттрансаминази (АСТ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ), показники тимолової проби; вміст у крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, глюкози, глікованого гемоглобіну.

Для оцінки енергетичного обміну вивчали у крові хворих вміст макроергічних сполук, а саме, АТФ, АДФ і АМФ у гомогенатах еритроцитів периферійної крові методом тонкошарової хроматографії з обчисленням енергетичного заряду (ЕЗ) клітин за формулою:  $ЕЗ = АТФ / (АДФ + АМФ)$  та загальну активність ключового ферменту анаеробного гліколізу — лактатдегідрогенази (ЛДГ) сироватки крові та його ізоферментний спектр методом електрофорезу в агарозному гелі на пристрої ПЕФ-3.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх обстежених встановлено вісцеральне ожиріння. ІМТ становив  $(33,21 \pm 1,25)$  кг/м<sup>2</sup>; ОТ у жінок —  $(97,52 \pm 2,34)$  см, у чоловіків —  $(107,85 \pm 2,51)$  см. Ці антропометричні показники свідчили про абдомінальний тип ожиріння. Залежно від лікування було виділено дві групи хворих: основну — 91 пацієнт і групу порівняння — 91 пацієнт.

Хворі основної групи дотримували диференційованої дієти, що включала: вуглеводів — 2–3 г/кг ідеальної маси тіла, білка — від 1,5 до 1,8 г/кг ідеальної маси тіла, жиру — від 1 до 1,2 г/кг ідеальної маси тіла на добу. Призначали ліпосомальний препарат кверцетину «Ліпофлавіон» внутрішньовенно на 10 днів, кверцетин — 500 мг 3 рази на добу протягом місяця, кардонат — по 1 капсулі 2 рази на добу, магнієзюм комплекс — 500 мг на добу, дозовані фізичні навантаження. Пацієнти групи порівняння дотримували традиційної дієти № 5 з обмеженням солі, як гепатопротектор вживали «Ліволін» по 2 капсули 3 рази на добу.

Показники функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ наведено в табл. 1.

Визначення біохімічних показників функціонального стану печінки показало, що у хворих основної групи та групи порівняння підвищена активність АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛФ, тимолової проби, менші порівняно зі здоровими показники альбуміну, підвищена концентрація гаммаглобулінів. Після лікування у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ основної групи спостерігається статистично вірогідне зниження активності трансаминаз, білірубину, тимолової проби, відносного відсотка гаммаглобулінів, збільшення рівня альбуміну.

У пацієнтів з НАЖХП у поєднанні з ГХ групи порівняння теж простежувалася позитивна динаміка деяких показників функціонального стану печінки, проте менш значна порівняно із хворими основної групи, а показники тимолової проби, вміст альбуміну після лікування практично не змінилися. Відомо, що збільшення показника тимолової проби характерне не тільки для уражень печінки, а й для дисліпопротеїдемії.

Вивчення вмісту ліпідів у крові обстежених засвідчило атерогенну дисліпідемію, яка виявлялася підвищенням вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, зменшення концентрації холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Визначення вмісту ліпідів після лікування показало, що на відміну від хворих основної групи, у яких виявлено зменшення дисліпідемії, у пацієнтів групи порівняння показники ліпідів не змінилися.

Одним з основних обмінів речовин, що порушуються при НАЖХП в поєднанні з ГХ, є енергетичний. Його зміни в обстежених хворих полягали у зниженні рівня основних макроергів — АДФ та АТФ, що є визначальними показниками енергозабезпечення клітини. Вміст АТФ в еритроцитах хворих нижчий порівняно зі здоровими ( $p < 0,001$ ). Крім зниження вмісту АТФ, у хворих також змен-

Таблиця 1. Біохімічні показники функцій печінки у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ

Показник	Здорові (n = 17)	Основна група (n = 91)		Група порівняння (n = 91)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	$17,3 \pm 1,3$	$23,1 \pm 0,9^*$	$19,3 \pm 0,4^{\#}$	$22,8 \pm 0,8^*$	$20,3 \pm 0,73^{\#}$
АЛТ, мкмоль/(г·л)	$0,48 \pm 0,06$	$1,25 \pm 0,08^*$	$0,63 \pm 0,04^{\#}$	$1,21 \pm 0,06^*$	$0,93 \pm 0,03^{\#}$
АСТ, мкмоль/(г·л)	$0,38 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,11^*$	$0,42 \pm 0,02^{\#}$	$1,14 \pm 0,05^*$	$0,92 \pm 0,02^{\#}$
ГГТП, мкмоль/(г·л)	$38,7 \pm 3,5$	$77,8 \pm 2,4^*$	$45,4 \pm 1,7^{\#}$	$75,8 \pm 2,6^*$	$67,42 \pm 1,21^{\#}$
Лужна фосфатаза, мккат/л	$0,78 \pm 0,07$	$1,09 \pm 0,06^*$	$0,82 \pm 0,03^{\#}$	$0,86 \pm 0,10^*$	$0,72 \pm 0,12^{\#}$
Тимолова проба, од.	$3,5 \pm 0,40$	$6,6 \pm 0,25^*$	$4,42 \pm 0,12^{\#}$	$6,8 \pm 0,27^*$	$5,9 \pm 0,31$
Альбумін, г/л	$50,3 \pm 1,2$	$45,6 \pm 1,01$	$49,2 \pm 0,92^{\#}$	$45,3 \pm 1,36^*$	$45,8 \pm 1,23$
Гамма-глобуліни, %	$16,4 \pm 0,6$	$25,4 \pm 0,18^*$	$20,42 \pm 0,15^{\#}$	$24,9 \pm 0,23^*$	$21,6 \pm 0,28^{\#}$

Примітки. \* Вірогідна різниця між показниками здорових та хворих;

<sup>#</sup> Вірогідна різниця між показниками хворих до та після лікування.

Таблиця 2. Показники енергетичного метаболізму в обстежених хворих

Показник	Здорові (n = 17)	Основна група (n = 91)		Група порівняння (n = 91)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АТФ, ммоль/л	676, 57 ± 14,79	283,21 ± 9,51*	425,8 ± 11,2#	268,34 ± 8,70*	295,7 ± 9,67
АДФ, мкмоль/л	216,10 ± 8,20	169,34 ± 5,29*	201,9 ± 7,3#	161,50 ± 5,51*	170,2 ± 6,43
АМФ, мкмоль/л	95,07 ± 4,18	129,31 ± 4,89*	107,9 ± 4,5#	121,41 ± 3,23*	116,8 ± 4,01
ЕЗ	2,19 ± 0,05	0,96 ± 0,02*	1,50 ± 0,04#	0,95 ± 0,03*	1,05 ± 0,04
ЛДГ <sub>заг</sub> , ммоль/(г·л)	2,09 ± 0,11	3,84 ± 0,17*	2,98 ± 0,12#	3,63 ± 0,14*	3,57 ± 0,12
ЛДГ <sub>1+2</sub> , %	65,2 ± 2,05	41,87 ± 1,93*	58,71 ± 2,3#	42,12 ± 2,03*	45,31 ± 2,20
ЛДГ <sub>3</sub> , %	31,4 ± 1,03	46,01 ± 1,21*	35,62 ± 1,25#	45,59 ± 1,16*	42,8 ± 1,24
ЛДГ <sub>4+5</sub> , %	5,93 ± 0,14	14,92 ± 0,75*	10,3 ± 0,52#	15,37 ± 0,38*	14,61 ± 0,43
ЛДГ <sub>1+2</sub> /ЛДГ <sub>4+5</sub>	11,07 ± 0,72	2,89 ± 0,13*	5,81 ± 0,29#	2,81 ± 0,15*	3,15 ± 1,22

Примітки. \* Вірогідна різниця між показниками здорових та хворих;

# Вірогідна різниця між показниками хворих до та після лікування.

шена концентрація АДФ. Навпаки рівень АМФ мав тенденцію до підвищення, що могло вказувати на використання макроергічних сполук та деградацію внаслідок цього АТФ з її розпадом до АМФ. Відомо, що вміст АТФ характеризує найбільшою мірою стан аеробного метаболізму, тоді коли концентрація таких фракцій ЛДГ, як ЛДГ<sub>4+5</sub> у крові є показником анаеробного метаболізму.

Як видно з даних табл. 2, вміст ЛДГ у крові хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ, підвищений. Збільшення активності ЛД відбувалося за рахунок 4-ї та 5-ї фракцій, які характеризують анаеробні процеси, водночас активність 1-ї та 2-ї фракцій ЛДГ була зниженою. Відповідно до змін співвідношення між окремими фракціями ЛДГ, коефіцієнт ЛДГ<sub>1+2</sub>/ЛДГ<sub>4+5</sub> був знижений у хворих, що свідчить про суттєве переважання анаеробного гліколізу над окиснювальним фосфорилуванням. Показник ЕЗ еритрона у хворих виявився меншим порівняно зі здоровими, що свідчить про зниження енергозабезпечення організму. У хворих на НАЖХП в поєднанні з ГХ в основній групі спостерігається поліпшен-

ня енергетичних процесів. Як видно з даних табл. 2, вміст АДФ в еритроцитах зріс в 1,2, а АТФ — в 1,5 рази, а рівень АМФ зменшився в 1,2 рази. Спала інтенсивність анаеробного метаболізму, про що свідчить позитивна динаміка показників ЛДГ.

#### ВИСНОВКИ

У хворих на НАЖХП, поєднану з ГХ, змінюються функціональний стан печінки та енергетичний метаболізм, що характеризується зниженням рівня АТФ, зростанням активності ЛДГ, зсувами її ізоферментного спектра, за рахунок зниження питомої ваги «аеробних» фракцій — ЛДГ<sub>1+2</sub> за підвищенням вмісту «анаеробних» — ЛДГ<sub>4+5</sub>, що певною мірою свідчить про роз'єднання окиснювального фосфорилування і переключення енергетичного метаболізму в організмі хворих на менш ефективний шлях метаболізму — анаеробний гліколіз.

Призначення диференційованої дієти, «Ліпофлавонону», кверцетину, кардонату, магнезіум комплексу, дозовані фізичні навантаження мають більший лікувальний ефект порівняно з традиційним лікуванням.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.— К.: Наукова думка, 1997.— 420 с.
2. Гордиенко А.Д. Гепатозащитное действие липофена — нового комбинированного фосфолипидного препарата природного происхождения // Эксперим. и клин. фармакология.— 2001.— Т. 64, № 3.— С. 45—47.
3. Григор'єва Г.С., Белік Г.В., Дрогозов С.М. Порівняння кардіопротекторних властивостей ліпосомальної та водорозчинної лікарських форм кверцетину // Фармакологія.— 2005.— № 4.— С. 21—23.
4. Дудченко А.С. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике.— Харьков: Изд-во ФАУ, 2001.— 143 с.

5. Королёва Л.Р. Современные гепатопротекторы // Рос. мед. журн.— 2005.— № 2.— С. 35—37.
6. Мазур И.А., Чекман И.С. и др. Метаболитотропные препараты.— Запорожье, 2007.— 304 с.
7. Маньковский Б.Н. Метаболический синдром — принципы патогенетической терапии // Лекарь.— 2008.— № 1—2 (7—8).— С. 42—44.
8. Немцова Е.Р., Уткин М.М., Звягин А.А. Антиоксиданты в интенсивной терапии // Рос. мед. журн.— 2006.— № 4.— С. 18—21.
9. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики // Сучас- на гастроентерол.— 2006.— № 1 (27).— С. 8—14.

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА  
У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ  
В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

**В.В. Харченко**

В статье приведены данные о состоянии функций печени и показателей энергетического обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени до и после дифференцированной диеты и метаболической терапии.

**FUNCTIONAL STATE OF LIVER AND INDICES OF ENERGY METABOLISM  
IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE  
IN COMBINATION WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

**V.V. Kharchenko**

The article presents data about the liver functional state and indices of energy metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease before and after differentiated diet and metabolic therapy.