



Therapia

український медичний вісник

ISSN 1990-6617

Засновано у січні 2006 року

12 номерів на рік

- **Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки**

5 (120) 2017

Данный репринт статьи
напечатан издательством
Therapia. Український
медичний вісник



Перепечатка материалов
и использование
их в любой форме
возможны только с
письменного разрешения
ТОВ «Український
медичний вісник»

Несмотря на то что
содержание данного
репринта было
тщательно проверено,
ни издатели, ни их
партнеры не несут
какой-либо
ответственности
или обязательств
за актуальность
предоставленной
информации, за
любые ошибки,
пропуски или опечатки
в оригинальном тексте
или переводе, как
и за любые вызванные
этим последствия.
Перед тем как назначать
препарат, необходимо
ознакомиться
с действующими
инструкциями по
применению.

Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Н.В. Харченко, д-р мед. наук, **Г.А. Анохіна**, д-р мед. наук, **В.В. Харченко**, д-р мед. наук, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

На початку XXI ст. особливої актуальності у медицині набула проблема профілактики та лікування НАЖХП, розвиток якої найчастіше пов'язаний з ожирінням, метаболічним синдромом (МС), цукровим діабетом. Темпи зростання неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) відповідають темпам збільшення хворих із ожирінням та МС. У країнах Європи НАСГ є найпоширенішим хронічним захворюванням печінки та сягає 10-24% всієї популяції, у США НАСГ серед захворювань печінки вийшов на перше місце і складає 20-30% серед населення [7, 8, 12, 13, 15, 17].

НАЖХП включає спектр захворювань печінки, починаючи від стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, що характеризується наявністю запалення, некрозу та фіброзу печінки на фоні переповнення гепатоцитів жиром. Накопичення жиру в цитоплазмі гепатоцитів відбувається тоді, коли швидкість утворення в печінці тригліцеридів перевищує швидкість окислення жирних кислот, включення тригліцеридів у ліпопротеїди та їх секреції у кров'яне русло. Жировий інфільтрації печінки сприяє дефіцит ліпотропних речовин – амінокислот, холіну, вітамінів групи В, бетайну та ін. [1, 5, 6, 8].

На даний час НАСГ розглядається як компонент МС, який значно поглиблює метаболічні зміни і на даний час розглядається як фактор ризику прогресування серцево-судинних уражень. [1, 7, 13, 15, 17]. З цієї метою найбільш виправданим є застосування середників натурального походження, які мають позитивний вплив як на печінку, так і на судинну систему. Одним із таких середників є препарат Гепаргін до складу якого входить амінокислота аргінін та бетайн [1, 4, 6].

Аргінін застосовують в гепатологічній практи-

ці з 60 років минулого століття як речовину, яка підсилює знешкодження аміаку в печінці, сприяючи перетворенню його в сечовину. Аргінін також знижує в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищує активність мембранозв'язаних ферментів цитохром Р-450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки.

Особливе значення має аргінін в умовах стресу. Відомо, що стрес будь-якого походження – бактеріальний, психоемоційний, травматичний, опіковий та ін., супроводжується процесами катаболізму білків. При цьому в найбільшій мірі страждають клітини, які швидко регенерують — клітини імунної системи, шлунково-кишкового тракту, а також збільшується розпад білків м'язів. Вказаний механізм спрямований на задоволення потреб організму в такому енергетичному субстраті як глюкоза. Перетворення глюкогенних амінокислот в глюкозу супроводжується вивільненням азоту та підвищенням аміаку в крові. Вільний аміак легко потрапляє в клітини мозку та їх мітохондрії, взаємодіє з а-кетоглутаровою кислотою, викликаючи її зменшення, що супроводжується зниженням окислення глюкози. Глюкоза відіграє основну роль в енергетичному забезпеченні мозку. Таким чином, аргінін, який приймає участь в процесах перетворення аміаку в сечовину в печінці, захищає клітини мозку від інтоксикації та підтримує його енергетичні процеси на необхідному рівні [2, 4, 3, 10].

Аргінін важливий для синтезу креатину в м'язах та нейронах Креатин в м'язах фосфорилується з утворенням АТФ, який використовується для забезпечення м'язів енергією при збільшенні фізичних навантажень. На даний процес організм витрачає до 2 та більше грамів аргініну. Дефіцит аргініну може бути причиною

м'язової слабкості. Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником оксиду азоту (NO). Молекула NO знайдена у всіх тканинах тіла і грає важливу роль у функціонуванні серцево-судинної, імунної та нервової систем. NO інгібує адгезію мононуклеарів, агрегацію тромбоцитів, проліферацію гладкої мускулатури судин, вироблення реактивних форм кисню. У фізіологічних умовах NO залучений в адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб, фізичних навантажень. Зниження забезпечення організму аргініном, або підвищені потреби організму в цій амінокислоті можуть викликати порушення функціонування системи аргінін – NO, що може сприяти прогресуванню захворювань печінки, серцево-судинної, опірної, нервової та інших систем організму [2, 3, 10, 18].

Бетаїн — важливий в реакціях переметилування, виступаючи «донором» метильних груп. Реакції переметилування - одні з найважливіших механізмів взаємоперетворення метаболітів в організмі, так як в них синтезуються необхідні організму субстрати, що не надходять з їжею, а також протікають процеси детоксикації ряду ендогенних токсичних речовин і ксенобіотиків. Властивості бетаїну реалізуються через збільшення пулу аденосілметіоніну. Бетаїн може функціонувати як альтернативний донор метильних груп в перетворенні метіоніну з гомоцистеїну. Завдяки цьому, бетаїн може заміщати дефекти в реакціях метилування, викликані порушенням функціонування фолатного циклу і дефіцитом вітаміну B12. Бетаїн є єдиним відомим джерелом метильних груп для цього ключового шляху метаболізму. У разі порушень фолатного циклу участь бетаїна в перетворенні гомоцистеїну в метіонін стає вирішальним. Накопичуючись в організмі, гомоцистеїн починає пошкоджувати внутрішню стінку артерій покрити ендотелієм. Пошкодження ендотелію судин, включаючи вени, провають утворення тромбів і атеросклеротичних бляшок. Бетаїн також є коактиватором в синтезі фосфоліпідів клітинних мембран. Цей шлях є альтернативним в освіті фосфатидилхоліну. Вважається, що завдяки залученню до ці дві реакції, бетаїн впливає на проміжний метаболізм [9, 14, 19].

Метою дослідження було вивчення впливу вітчизняного препарату Гепаргіну 1 флакон 10

мл якого містить аргініну цитрата нейтрального 1000 мг, бетаїну гідрохлориду 500 мг, бетаїну 500 мг на функціональний стан печінки, вміст ліпідів сироватки крові та стан печінкової гемодинаміки у хворих на НАСГ на фоні ожиріння.


Матеріали та методи дослідження

Обстежено 36 хворих НАСГ на фоні ожиріння у віці від 35 до 55 років, серед хворих жінок було 24 (66,7%), чоловіків — 12 (33,3%). При обстеженні хворих використовували загально клінічні методи обстеження: опитування, антропометричні дані, моніторинг артеріального тиску, проводили електрокардіографію, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, а також лабораторні, біохімічні дослідження. Для діагностики надмірної маси тіла та ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), який визначали шляхом розділення маси тіла (в кг) на зріст (в метрах), приведених в квадрат, результати трактували згідно рекомендацій ВООЗ. Для діагностики фенотипу ожиріння проводили візуальну оцінку локалізації жирових відкладень – в верхній, в нижній половині тулубу, шляхом вимірювання визначали об'єм талії (в см). Для виключення вірусної етіології гепатиту проводили визначення серологічних маркерів вірусного гепатиту В (HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb IgM та Ig G) та ПЛР- ДНК, вірусного гепатиту С (anti-HCV) та ПЛР-РНК. Серологічні маркери вірусних гепатитів визначалися методом імуноферментного аналізу на діагностичних тест - системах. В сироватці крові визначали: вміст загального білірубіну та його фракцій, білкові фракції, активність трансаминаз – аланінамінотрансферазу (АЛТ), аспартат-амінотрансферазу (АСТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужну фосфатазу (ЛФ), тимолову пробу, вміст загального холестерину (ЗХ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), тригліцериди (ТГ).

Для оцінки стану паренхіми печінки та судинного русла використовувався метод комплексного ультразвукового дослідження на апараті ультразвукової діагностики VOLUSON – 730 Expert (Німеччина) по методиці розробленій Голубовською О., який включав УЗД органів черевної порожнини в режимі 2D-візуалізації з оцінкою стану контурів, розмірів та стану парен-

хімі печінки, діаметру і прохідності воротної вени, печіночних вен, серединнопечіножкових жовчних протоків, загальної жовчної протоки, наявність реканалізації параумбілікальної вени, розмірів селезінки. Наступним етапом було проведення кольорового дуплексного картування, що дозволяло виявити наявність трубчастості структури, що візуалізується судиною, оцінити наявність і напрямок кровоплину в ній та його напрямок, визначалась швидкість кровоплину. При цьому для зменшення похибок вимір кожного параметра повторювалося не менш трьох разів та виводилась середня величина лінійної швидкості порталного кровоплину.

В дослідженні використовувалось колірне дуплексне картування, так званий енергетичний доплера (Power Doppler - PD), що дозволяє визначити інтенсивність доплерівського зрушення у відбитому сигналі та провести оцінку периферичних судин та ступінь васкуляризації паренхіми печінки при різних патологічних станах. Кінцевим етапом дослідження було проведення 3D+ PD візуалізації, який полягає в комп'ютерній обробці серії ехотомографічних зрізів (колірних картограм потоків), що дозволяє оцінити особливості васкуляризації печінки при різних патологічних станах з визначенням характеру судинних змін, вимірюванням швидкості кровоплину. За допомогою функції об'ємної гістограми та комп'ютерної обробки результатів можна оцінити: щільність тканини за сірою шкалою (MG – Mean Gray Value); індекс васкуляризації (VI – Vascularization Index), який відбиває відсотковий вміст судинних елементів в обсязі, що цікавить, печінокової тканини; індекс кровоплину (FI – Flow Index), тобто інтенсивність кровотоку; індекс кровопостачання (FVI – Flow Vascularization Index), що відображає кількість крові, що проходить через даний об'єм.

В залежності від лікування хворі були поділені на дві групи: основну групу 18 і групу порівняння – 18 осіб. Хворим обох груп рекомендували харчування з помірним обмеженням енергетичної цінності за рахунок обмеження простих вуглеводів та жирів, квота білку складала 1,2-1,5 г/кг маси тіла. Хворі основної групи на протязі 2 місяців отримували по 1 ампулі гепаргін, хворі групи порівняння отримували – карсін  2 таблетки 3 рази на день.

Результати дослідження та їх обговорення

Одним із найбільш важливих клінічних проявів у хворих на НАСГ є надмірна маса тіла, тому важливою умовою ефективності лікування хворих є її зниження. Дані щодо показників ІМТ та ОТ у обстежених хворих наведені в таблиці 1.

Як видно із даних таблиці 1, у обстежених нами хворих на НАСГ мало місце ожиріння про що свідчать показники ІМТ та ОТ, які вищі за показники норми прийняті ВООЗ при яких ІМТ 18,5-24,99 кг/м², ОТ для жінок не більше 80 см, чоловіків — 94 см. У обстежених нами хворих через 2 місяці від початку лікування спостерігалась позитивна динаміка ІМТ та ОТ, яка була більш суттєвою у хворих в основній групі. Термін 2 місяці був недостатнім для більш значного і статистично вірогідного зниження. Незначне зменшення ІМТ у хворих на НАСГ обумовлено тим, що хворим призначалась дієта з помірним обмеженням енергетичної цінності — не більше 300-400 ккал. Відомо, що значне обмеження харчових нутрієнтів може мати небажаний вплив на перебіг стеатогепатиту. Це пояснюється тим фактом, що швидка втрата маси тіла та підвищений ліполіз сприяють збільшенню в сироватці крові вільних жирних кислот та підсилюють жирову інфільтрацію печінки.

Функціональний стан печінки є одним із найважливіших біохімічних критеріїв в діагностиці захворювань печінки, в тому числі і НАСГ. Для реалізації мети дослідження до початку проведення лікування було проведено порівняльний аналіз біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки у хворих на НАСГ. Оцінка біохімічних показників стану печінки показала наявність НАСГ з мінімальною активністю у обох групах хворих. Більш суттєвими були зміни вмісту ліпідів сироватки крові (табл. 2).

З наведених в таблиці даних видно, що у обстежених хворих має місце атерогенна дисліпідемія з підвищенням в сироватці крові ЗХ, ХЛПНЩ та зниженням рівня ХЛПВЩ. Серед показників ліпідного спектру сироватки крові найбільш характерним є високий рівень ТГ. Вміст ТГ в сироватці крові хворих НАСГ в 3, 2 рази вищий порівняно із здоровими ($p < 0,001$).

Після лікування спостерігається статистично вірогідне зниження в сироватці крові хворих основної групи вмісту ЗХ, ХЛПНЩ та ТГ і підвищення рівня ХЛПВЩ. У хворих групи порівняння відмі-

Таблиця 1. ІМТ в динаміці лікування хворих на НАСГ

Показники	Основна група хворих (n=18)		Хворі групи порівняння (n=18)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІМТ (кг/м ²)	33,9±1,1	31,8±0,9	33,6±1,2	32,5±0,8
ОТ (см)	101,9±2,3	96,3±1,5	100,7±1,1	98,5±1,3

чене менш значиме, проте вірогідне зменшення в сироватці крові концентрації ЗХ, ХЛПНЩ, ТГ, однак вміст ХЛПВЩ збільшився невірогідно.

Скринінговим методом в діагностиці захворювань печінки. в тому числі стеатозу та стеатогепатиту є ультразвукове дослідження печінки. За даними УЗД органів черевної порожнини у хворих на НАСГ до лікування виявлено збільшення печінки у 100% хворих обох груп (таблиця 2).

Як видно із даних наведених в таблиці 2, після лікування у хворих на НАСГ спостерігається позитивна динаміка сонографічної картини печінки, яка більш значна в основній групі пацієнтів. Результати УЗД печінки у хворих на НАСГ основної групи у 55,5% випадків не виявили ознак стеатозу печінки, в групі порівняння відсоток хворих без сонографічних ознак стеатозу суттєво нижчий – 16,7%.

З метою в'ясування впливу проведеного лікування на судинне русло печінки нами проведено комплексного УДЗ дослідження в режимі 2D та 3D+PD-візуалізації (табл. 3).

Проведені дослідження показали, що діаметр портальної та селезінкової вени у хворих на НАСГ до лікування збільшений в середньому в 1,2 рази ($p < 0,05$). Стеатогепатит супроводжується підвищенням щільності органу, щільність тканини печінки у хворих в обох групах підвищена – в 1,3 рази порівняно із здоровими. При застосуванні режимів 3D+PD візуалізації виявлено зниження показників васкуляризації печінкової паренхіми, як наслідок прогресування процесів

фіброзоутворення із зниженням васкуляризації паренхіми. У хворих на НАСГ індекс васкуляризації в основній групі в 3,1 рази, а у групі порівняння в 3,0 рази нижчий порівняно із здоровими. Індекс кровоплину у хворих в основній групі в 1,63 рази, а у групі порівняння в 1,64 рази, порівняно із здоровими. Індекс кровопостачання у хворих на НАСГ в основній групі в 2,3 рази, а у групі порівняння в 2,4 рази нижчий порівняно із здоровими ($p < 0,05$ у всіх випадках). Визначення середньої швидкості портального кровоплину показало, що у хворих на НАСГ в основній групі швидкість портального кровоплину в 1,6 рази, а у групі порівняння в 1,5 рази нижча порівняно із здоровими ($p < 0,05$).

Результати режимів 3D+PD візуалізації свідчать про підвищення акустичної щільності та зниження показників васкуляризації печінкової паренхіми, що очевидно обумовлено не тільки фіброзом тканини печінки, але й загальними змінами стінки судин печінки.

Включення в лікування хворих на НАСГ гепаргину, який завдяки аргініну, не тільки позитивно впливає на функціональний стан печінки, показники ліпідного обміну, але й покращує стан судинної стінки, ендотеліальну функцію, про що свідчить виражена позитивна динаміка сонографічних показників акустичної щільності печінки, васкуляризації печінки, швидкості кровоплину.

Висновки

1. У хворих на неалкогольний стеатогепатит, крім змін біохімічних показників функції печін-

Таблиця 2. Вміст ліпідів в сироватці крові хворих на НАСГ

Показники (ммоль/л)	Здорові (n=17)	Основна група (n=18)		Група порівняння (n=18)	
		До лікування	після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ	4,17±0,09	7,10±0,25*	4,75±0,17*	7,60±0,24*	6,21±0,18*
ХЛПНЩ	2,31±0,07	5,78±0,23*	3,04±0,12*	5,81±0,21*	4,38±0,15*
ХЛПВЩ	1,65±0,04	0,89±0,02*	1,31±0,04#	0,91±0,03*	1,02±0,05
ТГ	1,82±0,05	6,15±0,24*	2,11±0,14#	6,07±0,14*	4,13±0,16*

* вірогідно порівняно із здоровими.
вірогідно порівняно із даними до та після лікування

Таблиця 3. Стан гепатобіліарної системи по даним УЗД у хворих на НАСГ

Клінічні ознаки	Основна група (n=18)				Група порівняння (n=18)			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Печінка: збільшення розмірів	18	100	15	83,3	18	100	17	94,4
підвищення лунощільності	17	94,4	11	61,1	16	88,9	14	77,8
неоднорідність луноструктури	16	88,9	9	50	15	83,3	12	66,7
ознаки стеатозу	18	100	8	45,5	18	100	15	83,3
відсутні ознаки стеатозу	0	0	10	55,5	0	0	3	16,7

Таблиця 4. Показники 2D та 3D+PD-візуалізації у хворих на НАСГ

Показники	Здорові (n=17)	НАСГ			
		Основна група (n=18)		Група порівняння (n=18)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
розмір печінки					
- правої долі	12,5±0,7	18,5±1,1*	14,2±0,5 [†]	17,9±0,7*	16,0±0,4 [†]
- лівої долі	6,74±0,3	10,9±0,4*	7,2±0,3 [†]	10,8±0,3*	9,41±0,2 [†]
v.porta, (см.)	1,21±0,03	1,5±0,03*	1,3±0,02 [†]	1,4±0,04*	1,39±0,03
v.lienalis (см.)	0,73±0,02	0,9±0,03*	0,8±0,01 [†]	0,8±0,02*	0,85±0,03
Площа селезінки, (см ²)	68,3±1,2	79,0±1,4*		80,1±1,3*	
Дистальне затухання УЗ	-	+++	-+	+++	+++
Щільність тканини печінки, (MG)	13,5±0,6	16,9±0,7*	15,3±0,5	16,7±0,8*	16,3±0,8
Індекс васку-ляризації (VI, %)	10,7±0,3	3,4±0,12*	6,9±0,2 [†]	3,6±0,1*	3,9±0,2
Індекс кровоплину (FI, кількість клітин)	42,1±2,5	26,7±1,3*	35,3±1,2 [†]	25,9±1,1*	27,3±1,3 [†]
Індекс кровопо-стачання (VFI)	3,6±0,24	1,5±0,13*	2,9±0,2 [†]	1,5±0,09*	1,8±0,2
Середня швидкість портального кровоплину (MnV, см/сек)	16,2±1,3	10,3±0,7*	14,7±0,9 [†]	10,9±0,8*	11,3±0,6

* вірогідно порівняно із здоровими.
[†] р порівняно із даними до лікування.

ки, ліпідів сироватки крові має місце порушення судинної системи, що проявляється зниженням швидкості кровоплину та васкуляризації паренхіми печінки.

2. Включення в лікування хворих на НАСГ комбінованого засобу Гепаргін, який завдяки вмісту бетаїну та аргініну, не тільки впливає на функціональний стан печінки, показники ліпідного обміну, але й покращує стан судинної стінки, ендотеліальну функцію, про що свідчить виражена позитивна динаміка сонографічних показників акустичної щільності печінки, васкуляризація

печінки та швидкості кровотоку в порівнянні з препаратами сілімарину (Карсил).

3. Застосування Гепаргін, який виявляє не тільки дезінтоксикаційні, антиоксидантні та ліпотропні властивості, але завдяки аргініну, який є джерелом оксиду азоту позитивно впливає на стан судинної системи печінки, зменшує гіпоксію та покращує енергозабезпечення органу.

Список літератури знаходиться в редакції (19 джерел)

