

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ, ЛІПІДНИХ, ПРО- І АНТИОКСИДАНТНИХ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ БІОХІМІЧНИХ, ЛІПІДНИХ, ПРО- І АНТИОКСИДАНТНИХ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ – Вивчено вікові особливості окремих біохімічних, ліпідних, про- й антиоксидантних параметрів крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Обстеженим пацієнтам властиве вікове зростання рівня глюкози крові, активності загальної лактатдегідрогенази та лужної фосфатази, що асоціювалося з клінічними особливостями перебігу захворювання. У таких хворих достовірного вікового зростання зазнавали концентрації загального холестеролу, триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності. У пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки відзначали вище зменшення вмісту відновленого глутатіону в крові.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ, ЛИПИДНЫХ, ПРО- И АНТИОКСИДАНТНЫХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ – Изучены возрастные особенности отдельных биохимических, липидных, про- и антиоксидантных параметров крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Обследованным пациентам свойственно возрастное повышение уровня глюкозы крови, активности общей лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы, что ассоциировалось с клиническими особенностями течения заболевания. В обследованных больных с возрастом достоверно возрастали концентрации общего холестерина, триацилглицеролов и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. В пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени также отмечали возрастное уменьшение содержания восстановленного глутатиона в крови.

AGE-DEPENDENT FEATURES OF BIOCHEMICAL, LIPID, PRO- AND ANTIOXIDANT BLOOD PARAMETERS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – Age-dependent features of certain biochemical, lipid, pro- and antioxidant parameters of the blood in patients with nonalcoholic fatty liver disease were investigated. Observed patients of elderly age showed increase in blood glucose, activity of total lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase which was associated with clinical features of the disease. Significant growth of total cholesterol, triacylglycerols and cholesterol of very low density lipoproteins blood levels were mentioned in elderly. Elderly patients with nonalcoholic fatty liver disease also marked decreased reduced glutathione blood level.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, холестерол, триацилгліцероли, відновлений глутатіон.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, холестерол, триацилглицеролы, восстановленный глутатион.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol, triacylglycerols, reduced glutathione.

ВСТУП Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою нозологією серед захворювань печінки [1, 2]. Зокрема, її поширеність складає 20–30 % дорослого населення у країнах Західної Європи та Північної Америки та 15 % в країнах Азії [3, 5]. Прогнозують, що НАЖХП стане провідним показанням до трансплантації печінки у США протягом найближчих 20 років, перевищивши у цьому хронічні гепатити, асоційовані з вірусом гепатиту С [11]. У США НАЖХП діагностують у 34 % дорослого населення [9], серед дітей поширеність захворювання складає

3–10 % [4]. За даними K. Das et al., НАЖХП є причиною розвитку криптогенного цирозу в 15–20 % хворих [8]. Окремі дослідники вказують на вікові особливості розвитку та прогресування НАЖХП [6, 10]. M. Bertolotti et al. зазначають, що захворювання на НАЖХП в осіб похилого віку частіше, ніж у молодих пацієнтів призводить до розвитку стеатогенного цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми та прогресування позапечінкових проявів захворювання, серед яких серцево-судинні ускладнення [6].

Метою дослідження було вивчення вікових особливостей окремих біохімічних, ліпідних, про- й антиоксидантних параметрів крові у пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 139 пацієнтів із НАЖХП, яких поділили на три групи за віковим аспектом, згідно з прийнятою Європейським регіональним бюро ВООЗ класифікацією періодів життя людини (1963 р.). Відповідно до цієї класифікації виділено три групи: 29 пацієнтів віком від 30 до 44 років (перша група), 72 хворих у віці від 45–59 років (друга група) та 38 пацієнтів віком від 60 до 74 років (третя група). Серед обстежених хворих (51,1 % (71 особа)) – чоловіки, 48,9 % (68 осіб) – жінки. Хворих усіх вікових груп зіставили за показником індексу маси тіла. Зокрема, у пацієнтів першої групи він складав $33,3 \pm 0,94$, хворих другої групи – $32,9 \pm 0,66$, обстежених третьої групи – $31,4 \pm 0,69$. Тривалість захворювання з моменту встановлення діагнозу НАЖХП становила від 1 до 5 років. В анамнезі – порушення режиму та якості харчування, схильність до вечірнього переїдання. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю до досліджуваної групи, яких згідно з вищевказаною класифікацією поділили на три групи – по 10 осіб у кожній.

Усі пацієнти та практично здорові волонтери дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Кров брали вранці, натще із літкової вени до призначення лікування. В якості антикоагулянта використовували 5 % розчин етилендіамінтетраацетату натрієвої солі. Біохімічні дослідження крові та вивчення ліпідного спектра проводили на аналізаторі "Accent-200" ("Cormay S.A.", Польща) за допомогою стандартних реактивів та методик на базі Обласного медичного діагностичного центру м. Чернівці. Активність процесів вільнорадикального окиснення визначали спектрофотометричним методом за вмістом у крові реакційних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реакційних продуктів). Системи антиоксидантного захисту вивчали за рівнем відновленого глутатіону (ВГ) та активністю каталази.

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди і медіани, та за допомогою тестів Шапіро–Уїлка та Левене. Для визначення статистичних відмінностей між двома незалежними групами використовували критерій Манна–Уїтні, між трьома – критерій Крускала–Уолліса.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Рівень глюкози крові у пацієнтів із НАЖХП усіх груп був вищий за такий у практично здорових осіб відповідного віку, що властиво для цього захворювання та вказує на порушення у них толерантності до глюкози [7]. З віком відзначали подальше зростання рівня глюкози. Зокрема,

у пацієнтів зрілого віку він на 16,7 % ($p=0,04$), а у хворих похилого віку – на 17,9 ($p=0,03$) переважав над відповідним показником у обстежених молодого віку, що асоціювалося зі збільшенням кількості осіб із супутнім цукровим діабетом 2 типу в старших вікових групах (табл. 1).

Концентрація загального білірубину та його фракцій у хворих на НАЖХП усіх вікових груп достовірно не переважала над відповідними контрольними показниками, також не спостерігали будь-яких вікових змін їхнього вмісту (табл. 1).

В обстежених виявлено вікове зменшення рівня альбуміну в крові (табл. 1). У хворих другої групи він зменшувався на 2,7 г/л, а у пацієнтів третьої групи – на 3,5 г/л, порівняно з хворими першої групи, що свідчить про деяке зменшення білоксинтезуючої функції печінки у хворих на НАЖХП з віком.

Активність АсАТ у хворих на НАЖХП зрілого та похилого віку переважала над такою у практично здорових осіб на 23,0 % ($p=0,05$) та на 35,9 % ($p=0,02$) відповідно (табл. 1). Найвищих показників активності АсАТ досягала у хворих похилого віку, що може бути пов'язано з супутніми захворюваннями на ІХС, дифузний кардіосклероз та інші хвороби серцево-судинної системи в осіб цієї вікової групи, проте достовірним таке збільшення, порівняно з пацієнтами молодого та зрілого віку, не було.

У всіх групах хворих на НАЖХП помірно зростала активність АлАТ порівняно з контрольними показниками. Зокрема, у пацієнтів молодого віку вона на 64,5 % ($p=0,04$), у пацієнтів зрілого віку – на 56,8 % ($p=0,05$), а у хворих похилого віку – на 70,7 % ($p=0,01$) переважала відповідні контрольні значення (табл. 1). З віком тенденції до зростання активності АлАТ не відмічено, що вказує на подібну активність процесів цитолізу гепатоцитів у хворих різних вікових груп.

Для хворих усіх вікових груп була властива вища активність загальної ЛДГ порівняно із відповідними контрольними показниками та її зростання з віком. Зокрема, у пацієнтів третьої групи вона на 10,9 % ($p=0,05$) переважала над такою у хворих першої групи (табл. 1). Зазначене супроводжувалося збільшенням вмісту ТБК-реакційних продуктів у крові хворих похилого віку та свідчить про підвищення інтенсивності окисно-відновних процесів у організмі обстежених пацієнтів.

З віком відбувалось поступове зростання активності ЛФ: у пацієнтів другої групи на 12,1 % ($p=0,04$), а у хворих третьої групи – на 9,9 % ($p=0,03$), порівняно з такою у пацієнтів першої групи, що вказує на помірне вікове наростання холестази в обстежених хворих (табл. 1).

Активність ГГТП була вищою у пацієнтів із НАЖХП усіх вікових груп порівняно з такою у практично здорових людей. Достовірних вікових змін у її активності не спостерігали (табл. 1). Підвищена активність ГГТП та ЛФ у крові вказує на наявність холестатичного синдрому та метаболічної інтоксикації. Зазначені зміни активності ферментів знаходили клінічне підтвердження у скаргах обстежених пацієнтів, особливо старших вікових груп, на погане загальне самопочуття, загальну слабкість, періодичну гіркоту в ротовій порожнині та нудоту, головний біль.

Вміст загального холестеролу в крові був достовірно вищим у пацієнтів усіх груп порівняно із таким у практично здорових осіб (табл. 2). Для хворих на НАЖХП властиве вікове зростання цього показника. Зокрема, у пацієнтів зрілого віку він на 6,3 % ($p=0,05$), а у хворих похилого віку – на 11,5 % ($p=0,04$) переважав над рівнем загального холестеролу в крові молодих пацієнтів.

Подібні вікові зміни були характерні й для концентрації триацилгліцеролів у крові, яка була підвищеною

Таблиця 1. Основні показники біохімічного аналізу крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n , p)

Показник	ПЗО (вік 30–44 роки, $n=10$)	ПЗО (вік 45–59 років, $n=10$)	ПЗО (вік 60–74 роки, $n=10$)	Хворі на НАЖХП (вік 30–44 роки, $n=29$)	Хворі на НАЖХП (вік 45–59 років, $n=72$)	Хворі на НАЖХП (вік 60–74 роки, $n=38$)
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,11	4,3±0,32	4,6±0,13	5,8±0,29 $p_1=0,01$	6,77±0,34 $p_1=0,0002$, $p_2=0,04$	6,84±0,48 $p_1<0,0001$, $p_2=0,03$
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,3±1,17	9,2±0,62	10,4±1,41	12,8±1,24	11,8±0,66	12,9±0,89
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,4±0,42	2,7±0,33	2,5±0,42	3,7±0,46	3,4±0,37	3,3±0,46
Альбумін, г/л	47,2±0,76	44,7±0,69	44,3±0,70	47,0±0,85	44,3±0,53 $p_1=0,005$, $p_2=0,004$	43,5±0,50 $p_2=0,0009$
Загальний білок, г/л	71,4±1,41	68,9±0,95	69,3±1,19	73,7±1,22	71,4±0,67	71,0±0,92
АсАТ, ОД/л	25,4±3,13	23,9±4,33	23,4±2,07	27,5±2,31	29,4±2,02 $p_1=0,05$	31,8±3,43 $p_1=0,02$
АлАТ, ОД/л	21,7±3,04	22,7±5,94	19,1±2,41	35,7±3,82 $p_1=0,04$	35,6±4,72 $p_1=0,05$	32,6±3,72 $p_1=0,01$
ЛДГ (заг.), ОД/л	371,2±24,80	375,8±42,29	413,4±21,15	452,2±20,93 $p_1=0,01$	474,3±17,16 $p_1=0,02$	501,4±22,57 $p_1=0,04$, $p_2=0,05$
ЛФ, ОД/л	79,5±3,99	77,3±5,17	86,5±4,59	82,5±3,17	92,5±3,34 $p_1=0,03$, $p_2=0,04$	90,7±3,18 $p_2=0,03$
ГГТП, ОД/л	22,5±3,47	28,3±4,72	26,7±4,14	52,0±7,58 $p_1=0,002$	54,1±5,70 $p_1=0,02$	51,8±9,68 $p_1=0,007$

Примітки: 1) ПЗО – практично здорові особи;

2) p_1 – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб;

3) p_2 – різниця достовірна порівняно з хворими на НАЖХП першої групи.

у всіх обстежених пацієнтів та збільшувалася з віком (табл. 2). Проте достовірним вікове зростання рівня триацилгліцеролів було лише у хворих похилого віку, в котрих він на 18,1% ($p=0,03$) був вищим, ніж у пацієнтів молодого віку.

Вміст холестеролу ЛПНЩ в крові був більшим у пацієнтів усіх вікових груп порівняно із відповідними контрольними показниками (табл. 2). Водночас, рівень холестеролу ЛПВЩ в обстежених був достовірно нижчий, ніж у практично здорових осіб лише у третій віковій групі. Статистично підтверджених вікових змін у концентрації зазначених середників не спостерігали. Достовірним було переважання рівня холестеролу ЛПДНЩ у крові похилих хворих, порівняно з молодими пацієнтами, на 15,9 % ($p=0,03$).

У пацієнтів другої та третьої груп спостерігали достовірне збільшення індексу атерогенності порівняно із таким у відповідних групах практично здорових осіб. У молодих хворих та практично здорових осіб така відмінність не була статистично підтверджена. Зазначені зміни ліпідного профілю у обстежених хворих вказують на прогресуючу з віком дисліпідемію, яка погіршує клінічний перебіг НАЖХП та сприяє розвитку коморбідної патології, зокрема захворювань серцево-судинної системи.

Рівень відновленого глутатіону був знижений у хворих усіх вікових груп, порівняно з контрольними значеннями: у пацієнтів першої групи – на 27,8 % ($p=0,002$), другої групи – на 47,4 % ($p=0,0008$), третьої групи – на 41,3 % ($p=0,001$) порівняно зі вмістом зазначеного середника у крові практично здорових осіб відповідного віку (табл. 3). Для обстежених пацієнтів було властиве достовірне вікове зниження вмісту відновленого глутатіону. Зокрема, у хворих зрілого віку він на 15,4 % ($p=0,04$), а у пацієнтів похилого віку – на 12,5 % із достовірністю, близькою до статистично значимої ($p=0,058$) був менший за відповідний рівень у хворих молодого віку. Отже, згідно з отриманими результатами, встановлено, що для обстежених хворих було характерне достовірне прогресуюче вікове зниження концентрації відновленого глутатіону в крові, яке відбувалося на тлі зіставних ступенів активності НАЖХП.

Активність каталази зазнавала достовірного зниження у пацієнтів із НАЖХП зрілого та похилого віку на 16,7 % ($p=0,05$) та 22,1 % ($p=0,03$) порівняно з відповідними показниками у практично здорових осіб (табл. 3). Вікових особливостей активності цього ферменту не спостерігали.

Вміст ТБК-реакційних продуктів еритроцитів був достовірно менший за відповідні контрольні показники

Таблиця 2. Основні показники ліпідного профілю крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n, p)

Показник	ПЗО (вік 30–44 роки, n=10)	ПЗО (вік 45–59 років, n=10)	ПЗО (вік 60–74 роки, n=10)	Хворі на НАЖХП (вік 30–44 роки, n=29)	Хворі на НАЖХП (вік 45–59 років, n=72)	Хворі на НАЖХП (вік 60–74 роки, n=38)
Холестерол, ммоль/л	4,28±0,52	4,84±0,36	5,29±0,26	5,39±0,23 $p_1=0,02$	5,73±0,14 $p_1=0,02$ $p_2=0,05$	6,01±0,27 $p_1=0,04$ $p_2=0,04$
Триацилгліцероли, ммоль/л	1,15±0,13	1,29±0,13	1,44±0,13	1,77±0,16 $p_1=0,03$	2,08±0,13 $p_1=0,006$	2,09±0,12 $p_1=0,006$ $p_2=0,03$
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,38±0,10	1,56±0,11	1,56±0,08	1,36±0,09	1,37±0,04	1,41±0,04 $p_1=0,04$
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	2,38±0,39	2,67±0,27	3,06±0,23	3,22±0,19 $p_1=0,04$	3,37±0,14 $p_1=0,05$	3,65±0,24 $p_1=0,04$
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,53±0,15	0,62±0,07	0,66±0,06	0,82±0,08 $p_1=0,04$	0,99±0,11 $p_1=0,03$	0,95±0,05 $p_1=0,01$ $p_2=0,03$
Коефіцієнт атерогенності	2,19±0,46	2,23±0,25	2,65±0,18	3,13±0,20	3,36±0,13 $p_1=0,001$	3,38±0,15 $p_1=0,02$

Примітки: 1) ПЗО – практично здорові особи;

2) p_1 – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб;

3) p_2 – різниця достовірна порівняно з хворими на НАЖХП першої групи.

Таблиця 3. Основні показники про- та антиоксидантних систем крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки і практично здорових осіб різних вікових груп ($M \pm m$, n, p)

Показник	ПЗО (вік 30–44 роки, n=10)	ПЗО (вік 45–59 років, n=10)	ПЗО (вік 60–74 роки, n=10)	Хворі на НАЖХП (вік 30–44 роки, n=29)	Хворі на НАЖХП (вік 45–59 років, n=72)	Хворі на НАЖХП (вік 60–74 роки, n=38)
Глутатіон відновлений, ммоль/л	1,15±0,04	1,15±0,08	1,13±0,07	0,90±0,05 $p_1=0,002$	0,78±0,03 $p_1=0,0008$ $p_2=0,04$	0,80±0,04 $p_1=0,001$ $p_2=0,058$
Каталаза, мкмоль/хв*л	15,73±0,88	15,01±1,42	14,78±0,90	12,73±0,88	12,86±0,55 $p_1=0,05$	12,10±0,59 $p_1=0,03$
ТБК-реакційні продукти еритроцитів, мкмоль/л	14,24±0,23	14,04±1,21	14,59±1,01	16,16±1,05	17,92±0,70 $p_1=0,04$	18,08±0,71 $p_1=0,02$

Примітки: 1) ПЗО – практично здорові особи;

2) p_1 – різниця достовірна порівняно з відповідною за віком групою практично здорових осіб;

3) p_2 – різниця достовірна порівняно з хворими на НАЖХП першої групи.

у пацієнтів другої та третьої груп, в яких він на 27,6 % ($p=0,04$) та 23,9 % ($p=0,02$) переважав над аналогічними показниками у практично здорових осіб (табл. 3). Збільшення концентрації цього показника у крові обстежених хворих, порівняно з практично здоровими волонтерами відповідного віку, не було достовірним, що, ймовірно, вказує на значні компенсаторні можливості антиоксидантних систем у цієї групи пацієнтів. Тенденція до збільшення рівня ТБК-реакційних продуктів з віком в обстеженого контингенту хворих достовірно не була.

ВИСНОВКИ Хворим на неалкогольну жирову хворобу печінки властиве вікове зростання рівня глюкози крові, активності загальної лактатдегідрогенази та лужної фосфатази, що асоціювалося з клінічними особливостями перебігу захворювання. Характерним також було достовірне вікове збільшення концентрації загального холестеролу, триацилгліцеролів та холестеролу ліпопротеїдів дуже низької щільності на тлі зменшення вмісту відновленого глутатіону в крові обстежених пацієнтів.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо у використанні виявлених вікових особливостей біохімічних, ліпідних, про- й антиоксидантних параметрів крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки в обґрунтуванні диференційованих підходів до лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабак О. Я. Вплив сироваткового рівня адипонектину на вираженість неалкогольного стеатозу печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла / О. Я. Бабак, О. В. Колеснікова, І. В. Шуть // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 5–11.
2. Харченко Н. В. Корекція порушень функціонального стану печінки, вмісту ліпідів, гомоцистеїну крові, ендотеліальної функції та енергетичного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1 (57). – С. 27–32.
3. Bellentani S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino // Dig. Dis. – 2010. – Vol. 28. – P. 155–161.
4. Cardiorespiratory fitness and adiposity as mortality predictors in older adults / X. Sui, M. J. LaMonte, J. N. Laditka [et al.] // PED JAMA. – 2007. – Vol. 298 (21). – P. 2507–2516.
5. Conlon B. A. Nutritional Management of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / B. A. Conlon, J. M. Beasley, K. Aebbersold // Nutrients. – 2011. – № 5. – P. 4093–4114.
6. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management / M. Bertolotti, A. Lonardo, C. Mussi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20(39). – P. 14185–14204.
7. Non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for macroangiopathy in japanese type 2 diabetic patients: a cross-sectional study / Y. Takeuchi, H. Ito, Y. Komatsu [et al.] // Intern. Med. – 2012. – № 51. – P. 1667–1675.
8. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease / K. Das, K. Das, P.S. Mukherjee [et al.] // Hepatology. – 2010. – № 51. – P. 1593–1602.
9. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // Hepatology. – 2004. – № 40. – P. 1387–1395.
10. Relationship between obesity, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease in the elderly agricultural and fishing population of Taiwan / H. C. Shen, Z. H. Zhao, Y. C. Hu [et al.] // Clin. Interv. Aging. – 2014. – Vol. 9. – P. 501–508.
11. Rinella M. E. Will the increased prevalence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in the age of better hepatitis C virus therapy make nash the deadliest disease / M. E. Rinella // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – P. 1118–1120.

Отримано 06.10.15