

*А.С. Свінцицький, Н.П. Козак,  
І.В. Корендович, О.В. Барабанчик*

*Національний медичний  
університет ім. О.О. Богомольця,  
м. Київ*

## ВИВЧЕННЯ СПЕКТРУ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ В ПОЄДНАННІ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

### Резюме

У статті наведено результати дослідження з вивчення колоїдних властивостей жовчі, біохімічних показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну в пацієнтів із неалкогольною жирковою хворобою печінки в поєднанні з гіперурикемією (ГУ). Показано, що на фоні ГУ частіше відмічається порушення спектру жовчних кислот, підвищення рівня холевої та дезоксихолевої кислот, зниження вмісту тауринової кислоти. Дисбаланс між цими показниками та зміщення рН жовчі в кислий бік призводить до підвищення її літогенних властивостей, що сприяє утворенню жовчних каменів. Застосування урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та алопуринолу в зазначеній групі хворих покращує клінічну симптоматику, нормалізує біохімічні показники функціонального стану печінки і ліпідного обміну, а також спектр жовчних кислот.

### Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперурикемія, біліарний сладж, жовчні кислоти, урсодезоксихолева кислота.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань печінки, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації та передчасної смертності населення [1, 2]. Вона включає в себе цілий каскад патологічних станів: стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), фіброз, що може прогресувати в цироз печінки [5]. Згідно з останніми даними, поширеність НАЖХП у загальній популяції становить понад 1000 випадків на 100 тис. обстежених на рік, у країнах Європи варіює в межах 25-27%, у США – 35%, в Японії – 29% дорослого населення [9, 11].

Ризик розвитку НАЖХП на фоні ожиріння становить 30-100%, гіпертригліцеридемії – 20-92%. У 10-15% випадків вона взагалі не супроводжується розвитком клінічних проявів метаболічного синдрому (МС) [4]. В Україні дані щодо її поширеності в загальній популяції відсутні, але відомо, що в понад 80% пацієнтів із діагностованою НАЖХП виявляють ознаки інсулінорезистентності (ІР), а інші складові МС досить сильно корелюють із вираженістю жирової дистрофії печінки [2, 5, 12]. Проте вважається, що МС та стани, які його зумовлюють (ожиріння, ІР, цукровий діабет 2-го типу та гіперліпідемія), є одними з провідних чинників ризику, що призводять до ураження гепатобіліарної системи із порушенням функціонального стану паренхіматозних клітин, жовчоутворювальної функції, що супроводжується розвитком НАСГ [5, 9].

В основі асоціації НАЖХП з ожирінням та ІР лежить ряд метаболічних порушень, таких як тригліцеридемія та гіперурикемія (ГУ). Останнім часом з'являються все нові дані, що свідчать про роль підвищеного рівня сечової кислоти (СК) в крові в розвитку НАЖХП та її прогресуванні [8].

ГУ є незалежним чинником виникнення не лише серцево-судинних захворювань [6], а також й патологічних процесів, що включають ІР, оксидантний стрес і системне запалення [10]. У результаті активації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відбувається утворення більш стійких ліпідних інтермедіатів, які здатні до окисної модифікації інших біологічних структур клітини та здійснюють мембранодестабілізуючі та цитотоксичні ефекти [7, 10, 12]. Тому саме активація процесів ПОЛ, що асоціюється з НАЖХП-залежною ліпотоксичністю, відповідальна за порушення проникності та пластичності мембран печінки, зниження активності мембранозалежних білків та їх комплексів, порушення їх рецепторної функції та комунікаційних зв'язків між клітинами. Це призводить до формування гігантських мітохондрій, перекресного зв'язування цитокератинів, активації тканинних трансглутаміназ, які стимулюють формування тілець Маллорі, сприяють хемотаксису нейтрофілів і розвитку системної запальної реакції та активному фіброгенезу [10, 15]. Активація процесів ПОЛ на фоні активного ліпогенезу в патогенезі НАЖХП сьогодні розглядається також як чинник форсованого атерогенезу [6, 7].

Крім того, проведений ретроспективний аналіз Національного дослідження «Здоров'я та харчуван-

ня» показав чітку незалежну кореляцію між підвищенням рівня СК і НАЖХП, незважаючи на ІР, складові МС, показники функції печінки та нирок [3].

Досить часто ГУ спостерігається в пацієнтів із МС або його компонентами [14], а також відзначається зворотний зв'язок між ІР та зниженням ниркового кліренсу СК [8, 13, 15]. Крім того, підвищення вмісту тригліцеридів (ТГ) у крові призводить до ГУ [8]. Вищенаведене свідчить, що постійне підвищення рівня СК є етіологічним чинником виникнення ряду захворювань, що супроводжуються метаболічними порушеннями. Все це обґрунтовує актуальність дослідження взаємозв'язку порушення обміну СК з ожирінням і НАЖХП.

**Метою нашої роботи** було вивчення особливостей клінічного перебігу, змін біохімічних показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну та колоїдних властивостей жовчі в пацієнтів із НАЖХП і ГУ, а також визначення ефективності застосування комбінації урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), розувастатину та алопуринолу в лікуванні даної категорії хворих.

### Матеріали та методи

На базі гастроентерологічного та терапевтичного відділень ДЗ «Республіканська клінічна лікарня МОЗ України» нами було комплексно обстежено 56 пацієнтів із НАЖХП та ГУ (дослідна група) у віці від 35 до 60 років (середній вік –  $48,08 \pm 4,33$  р.). Серед хворих переважали особи жіночої статі – 38 (67,85%). До контрольної групи увійшли 23 пацієнта (жінок – 16 (69,56%)) із НАЖХП без ГУ (середній вік –  $46,65 \pm 4,16$  р.).

Критерії включення до дослідження: рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – до 2,28 ммоль/л, ТГ – понад 1,7 ммоль/л, систолічного артеріального тиску – до 130 мм рт. ст., діастолічного артеріального тиску – до 80 мм рт. ст., супутня гіпотензивна терапія, СК – понад 0,4 ммоль/л, за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини – жирова дистрофія печінки та біліарний сладж, згода пацієнта на проведення обстеження і лікування. До дослідження не включали хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність ІІА та ІІБ ст., аутоімунні захворювання, вірусні гепатити В та С, онкологічні захворювання, із супутньою печінковою або нирковою недостатністю, зловживанням алкоголем (більше 20 г на добу в перерахунок на чистий етанол для жінок та 40 г на добу для чоловіків відповідно), застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів, препаратів УДХК, статинів, урикодепресантів протягом останніх 4-х тижнів.

Усім пацієнтам, що перебували під спостереженням, було проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, багатомоментне фракційне дуоденальне зондування. Вивчення показників сумарних жовчних кислот і холато-холесте-

ринового коефіцієнту в жовчі досліджувалось за методом Л.Л. Громашевської та співавт. Спектр жовчних кислот було визначено за допомогою метода тонкошарової фотокалориметрії. При проведенні УЗД органів черевної порожнини жирову дистрофію печінки оцінювали за такими критеріями: підвищення ехогенності печінки, зниження звукопровідності, погіршення візуалізації гілок портальної та печінкових вен, збільшення розмірів печінки. Діагноз НАЖХП встановлювався на основі даних анамнезу і лабораторно-інструментальних методів дослідження.

**Лікувальна програма:** пацієнти дослідної групи отримували **розувастатин (5 мг на добу), УДХК (Холудексан, «World Medicine Ltd») у дозі 10 мг/кг, алопуринол (у підтримуючій дозі 100 мг), контрольної – УДХК (Холудексан) у дозі 10 мг/кг та розувастатин (5 мг на добу)**. Усі хворі дотримувались розробленого плану раціонального дієтичного харчування. Терапію проводили протягом 3 місяців. Обстеження здійснювалось на початку та в кінці лікування.

Статистична обробка даних включала розрахунок середніх рівнів показників з оцінкою їх варіабельності (середня арифметична, середньоквадратичне відхилення, середня похибка), порівняння частотних характеристик для оцінки значимості різниці показників (здійснювалось із використанням методів порівняння пропорцій (Z-критерій), критерію  $\chi^2$  Пірсона), аналіз співставлення результатів, отриманих за допомогою різних діагностичних методів (використовували коефіцієнт Каппа (K) з оцінкою його довірчого інтервалу (ДІ)). Оцінка всіх вищевказаних параметрів проводилась з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче 95% ( $p < 0,05$ ). Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою програм Statistica 6.0 та Stata 11.

### Результати та їх обговорення

У всіх обстежених хворих до лікування було виявлено астеничний синдром. Пацієнти пред'являли скарги на швидку втомлюваність, безсилля, зміну настрою з рисами примхливості та невдоволення, слабкість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового і фізичного напруження, відсутність апетиту, відчуття важкості в правому підребер'ї, гіркоту в роті, нудоту, у деяких із них були наявні свербіж шкіри, субіктеричність склер.

Під час об'єктивного обстеження в 37 (66,07%) пацієнтів дослідної групи виявляли збільшення розмірів печінки, болючість при її пальпації, спленомегалію, у контрольній групі вищенаведені скарги пред'являли 11 (47,82%) хворих ( $p = 0,1$ ). Скарги на суглобовий синдром спостерігались у 27 (48,21%) пацієнтів дослідної групи та в 3 (5,35%) хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

При біохімічному обстеженні у всіх пацієнтів було виявлено підвищення рівня загального білі-

рубіну за рахунок його прямої фракції. У хворих дослідної групи порівняно з контрольною визначалось статистично значиме підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) ( $p < 0,05$ ), проте показники тимолової проби та гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) суттєво не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Вміст загального холестерину (ЗХС), ТГ, холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЦ) у пацієнтів із НАЖХП і ГУ був вищим, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ).

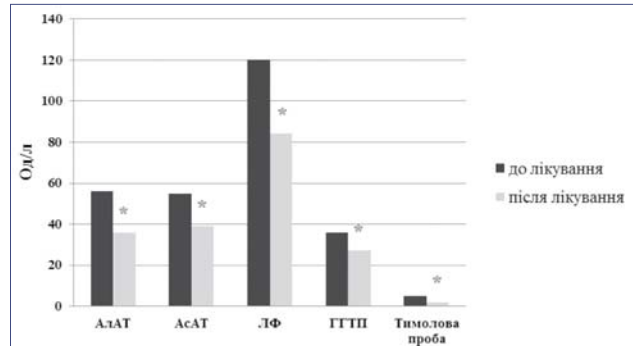
Жовчовидільну функцію біліарної системи оцінювали шляхом аналізу результатів проведення багатомоментного дуоденального зондування з послідовним введенням двох стимуляторів. У пацієнтів обох груп було виявлено порушення функції жовчного міхура. Однак у хворих дослідної групи значно частіше (45 (80,35%) проти 6 (26,08%)) ми спостерігали наявність феномену «біліарного сладжу» ( $p < 0,05$ ). Під час вивчення фізико-хімічних властивостей жовчі нами було встановлено, що рН міхурової жовчі в пацієнтів із НАЖХП і ГУ зміщувалась у кислий бік, що призводить до підвищення літогенності жовчі та збільшує ризик утворення жовчних каменів. Також при порівнянні рівня холестерину в міхуровій жовчі обох груп було виявлено більше його накопичення в дослідній групі: у 52 (92,85%) і 12 (52,17%) осіб відповідно ( $p < 0,05$ ).

При аналізі змін спектру жовчних кислот відмічено статистично значиме підвищення рівня холової та дезоксихолевої кислот і зниження вмісту глікохалевої кислоти в міхуровій жовчі в пацієнтів дослідної групи (табл.). Визначення співвідношення тауринових кон'югантів із преципітуючими компонентами жовчі показало, що найбільший коефіцієнт літогенності був у пацієнтів із НАЖХП і ГУ, що, ймовірно, зумовлено підвищеним рівнем СК.

Вивчення динаміки показників після проведеного курсу лікування виявило, що вже протягом першого місяця відмічалось зменшення більшості клінічних симптомів, що свідчили про загострен-

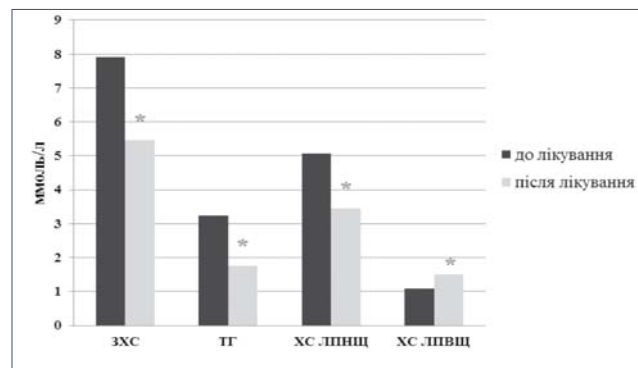
ня патологічного процесу в печінці: зникли відчуття слабкості, дискомфорту в правому підребер'ї, покращився сон, підвищилась працездатність.

При проведенні повторного лабораторно-інструментального обстеження через 3 місяці в більшості пацієнтів спостерігалось зниження активності АлАТ та АсАТ, нормалізувались показники білірубіну та його фракцій, а також тимолової



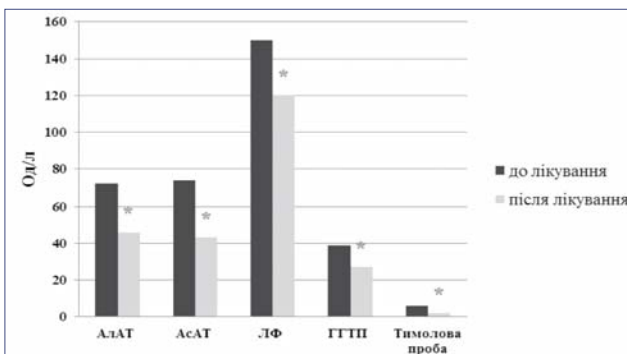
**Рис. 2. Зміни біохімічних показників функціонального стану печінки в пацієнтів контрольної групи після проведеної терапії**

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ )



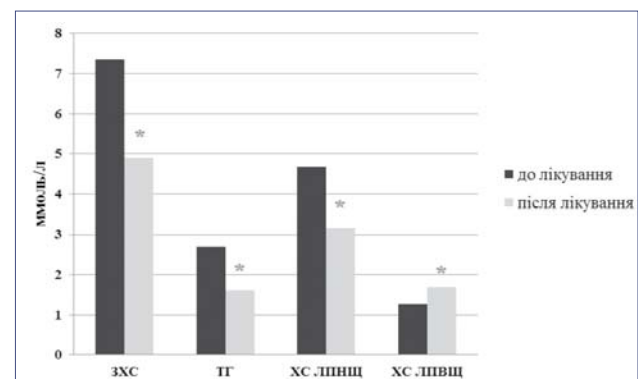
**Рис. 3. Зміни показників ліпідного обміну в пацієнтів дослідної групи після проведеної терапії**

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ )



**Рис. 1. Зміни біохімічних показників функціонального стану печінки в пацієнтів дослідної групи після проведеної терапії**

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ )



**Рис. 4. Зміни показників ліпідного обміну в пацієнтів контрольної групи після проведеної терапії**

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ )

**Таблиця. Зміни спектру жовчних кислот у пацієнтів дослідної та контрольної груп**

Кислота	Дослідна група		Контрольна група	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холева, ммоль/л	0,43±0,02	0,18±0,01*	0,37±0,02	0,28±0,01*
Дезоксихолева, ммоль/л	0,52±0,01	0,28±0,02*	0,35±0,01	0,25±0,02*
Глікохолева, ммоль/л	1,02±0,02	2,11±0,03*	1,20±0,01	1,80±0,03*
Таурохолева, ммоль/л	0,88±0,06	1,20±0,05*	0,89±0,07	1,16±0,07*

Примітка: \* – статистично значимі відмінності порівняно з даними до лікування ( $p < 0,05$ )

проби, знизилась рівні ЛФ та ГТПП (рис. 1 і 2). Проте в 9 (16,07%) хворих дослідної групи вони залишались підвищеними. Також у значній кількості пацієнтів як дослідної, так і контрольної груп відмічалось зниження рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, підвищення вмісту ХС ЛПВЩ (рис. 3 і 4), нормалізація холато-холестеринового індексу ( $p < 0,05$ ). У хворих на НАЖХП із ГУ виявлено стійке зниження рівня СК у крові та повна його нормалізація в 53 (94,4%) обстежених.

Проведене повторне багатомоментне дуоденальне зондування з наступним визначенням вмісту жовчних кислот засвідчило, що в пацієнтів з НАЖХП і ГУ відмічається зниження рівня холевої

та дезоксихолевої кислоти, тенденція до нормалізації співвідношення тауринових кон'югантів жовчних кислот із преципітуючими компонентами жовчі (табл.). В обох групах на фоні лікування спостерігалась також нормалізація рН жовчі.

## Висновки

Таким чином, у хворих на НАЖХП із порушенням обміну СК частіше зустрічається біліарний сладж, порушення реологічних властивостей жовчі та співвідношення холато-холестеринового індексу, що свідчить про підвищений ризик утворення жовчних каменів. Після проведеного курсу лікування відмічається суттєва позитивна динаміка, що дає підстави вважати, що запропонована схема терапії є ефективною і може бути рекомендована до застосування в даних пацієнтів.

## Список використаної літератури

1. Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени – современный взгляд на проблему [Текст] / О.М. Драпкина, В.И. Смирин, В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – №5. – С. 57-61.
2. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение [Текст] / С.Н. Мехтiev, В.Б. Гриневич, Ю.А. Кравчук, А.В. Браценкова // Лечащий врач. – 2008. – №2. – С. 29-37.
3. Палій І.Г. Неалкогольна жирова хвороба печінки у контексті метаболічного синдрому: діагностика та лікування в амбулаторній практиці [Текст] / І.Г. Палій, С.В. Зайка, А.В. Ліфанов // Український медичний часопис. – 2012. – №4. – С. 34-39.
4. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение [Текст] / Т.А. Соломенцева // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – №6. – С. 25-29.
5. Фадеенко Г.Д. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить [Текст] / Г.Д. Фадеенко, Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №1. – С. 75-81.
6. Feig D. Uric acid and cardiovascular risk [Text] / D. Feig, D.H. Kang, R.J. Johnson // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359. – P. 1811-1821.
7. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / I. Friis-Liby, F. Aldenborg, P. Jerlstad [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39. – P. 864-869.
8. High serum uric acid increases the risk for nonalcoholic fatty liver disease: a prospective observational study [Text] / C. Xu, C. Yu, L. Xu [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. – ID 11578.
9. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update [Text] / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader // Obes. Rev. – 2010. – Vol. 11. – P. 430-445.
10. Patterson R.A. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid [Text] / R.A. Patterson, E.T.M. Horsley, D.S. Leake // J. Lipid Res. – 2003. – Vol. 44. – P. 512-521.
11. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity [Text] / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 40. – P. 1387-1395.
12. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome [Text] / S.H. Chen, F. He, H.L. Zhou [et al.] // J. Dig. Dis. – 2011. – Vol. 12. – P. 125-130.
13. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men [Text] / S. Ryu, Y. Chang, S-G. Kim [et al.] // Metabolism. – 2011. – Vol. 60. – P. 860-866.
14. Targher G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1341-1350.
15. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease [Text] / I.C. Hwang, S.Y. Suh, A.R. Suh, H.Y. Ahn // J. Korean Med. Sci. – 2011. – Vol. 26. – P. 386-391.

Надійшла до редакції 14.07.2014

## STUDY OF BILE ACIDS SPECTRUM IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND HYPERURICEMIA A.S. Svintsitskyi, N.P. Kozak, I.V. Korendovych, O.V. Barabanchyk

### Summary

The article presents the results of a study of bile colloidal properties and biochemical parameters of liver functional state and lipid metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease combined with hyperuricemia. In patients with hyperuricemia, the increased levels of cholic and deoxycholic acids and the decreased level of taurocholic acid were more frequently observed. Imbalance between these parameters and shift of bile pH to the acid side increase bile lithogenic properties, that contributes to the formation of gallstones. The use of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin, and allopurinol in these patients improves clinical symptoms, normalizes biochemical parameters of liver functional state and lipid metabolism and also the spectrum of bile acids.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, hyperuricemia, biliary sludge, bile acids, ursodeoxycholic acid.