



А. С. Свінціцький, Н. П. Козак, О. В. Барабанчик, А. Б. Гладчук
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ефективність лікування алопуринолом, розувастатином та урсодезоксихолевою кислотою у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з гіперурикемією та ожирінням

Мета — вивчити взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та показниками обміну жовчних кислот; ефективність комбінованого лікування урсодезоксихолевою кислотою, розувастатином та алопуринолом для корекції реологічних властивостей жовчі у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) у поєднанні з гіперурикемією та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 76 пацієнтів з НАСГ та гіперурикемією у поєднанні з ожирінням (основна група) та 35 пацієнтів з НАСГ без метаболічного синдрому (контрольна група). Вік пацієнтів обох груп — від 35 до 60 років. Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, лабораторно-інструментальне дослідження, для визначення спектра жовчних кислот — дуоденальне зондування з тонкошаровою хроматографією. Пацієнти основної групи отримували лікарські препарати в стандартних дозуваннях (розувастатин по 5 мг/добу, урсодезоксихолеву кислоту по 10 мг/кг маси тіла, алопуринол у підтримувальній дозі 100 мг), пацієнти контрольної групи — урсодезоксихолеву кислоту в дозі 10 мг/кг маси тіла та розувастатин у дозі 5 мг/добу. Лікування проводили протягом 3 міс.

Результати. Аналіз результатів комбінованого лікування алопуринолом, розувастатином та урсодезоксихолевою кислотою через 3 міс виявив достовірне зниження вмісту печінкових трансаміназ ($p < 0,05$), показників ліпідограми ($p < 0,01$; $p < 0,05$), холевої та дезоксихолевої кислоти ($p < 0,001$), тенденцію до нормалізації співвідношення тауринових кон'югатів жовчних кислот і преципітуючих компонентів жовчі ($p < 0,05$).

Висновки. Запропонована схема лікування пацієнтів з НАСГ у поєднанні з ожирінням та гіперурикемією знижує літогенні властивості жовчі та запобігає утворенню жовчних каменів у цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, гіперурикемія, жовчні кислоти, розувастатин, алопуринол, урсодезоксихолева кислота.

Одним з найпоширеніших захворювань у гепатології є неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). Так, у США НАЖХП реєструють у 20 % населення, а неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — у 3,5–5,0 %. У країнах Європи частота НАСГ становить 25–27 % і не залежить від віку та расової належності [2]. Поширеність НАСГ серед пацієнтів, у яких тривалий час зберігається синдром цитолізу «невідомого походження», дорівнює 20–32 % [9, 17]. В Україні частоту та поширеність НАСГ вивчено недостатньо.

Частота НАСГ неухильно зростає через збільшення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) 2 типу та ожиріння. НАЖХП об'єднує весь спектр характерних патологічних порушень у печінці пацієнтів, котрі вживали не більше ніж 20–30 г алкоголю на добу (за даними WGO), та пов'язані з процесом накопичення жиру в гепатоцитах (стеатоз), з поступовою запальною інфільтрацією (стеатогепатит), розвитком фіброзу з трансформацією у цироз печінки та гепатоцелюлярну карциному [9, 15, 17].

Термін «неалкогольний стеатогепатит» запропонували J. Ludwig та співавт. у 1980 р. при ви-

вченні змін у печінці у хворих на ожиріння та ЦД 2 типу, котрі не вживали алкоголь у гепатотоксичних дозах в анамнезі. Раніше такі зміни позначали термінами «псевдоалкогольний гепатит» та «діабетичний гепатит». Термін НАЖХП уведено у 2000 р. Ним позначають узагальнені дисметаболічні зміни у печінці (за винятком алкогольної етіології), зумовлені надмірним накопиченням внутрішньо- та позаклітинного жиру. Найбільше значення в розвитку НАЖХП мають надлишкова маса тіла, гіперінсулінемія, гіперглікемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія. В 2003 р. на Першому Всесвітньому конгресі з інсулінорезистентності (Лос-Анджелес) було озвучено постулат про те, що НАЖХП разом з ожирінням, ЦД 2 типу, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією є складовими метаболічного синдрому (МС) [5, 7, 11, 13, 19].

Метаболічний синдром включає комплекс пов'язаних чинників: інсулінорезистентність (ІР) з відносною гіперінсулінемією, порушення вуглеводного обміну, абдомінальне вісцеральне ожиріння, артеріальну гіпертензію, атерогенну дисліпідемію, мікропротеїнурію, гіперкоагуляцію, гіперурикемію та/чи подагру, НАСГ (або НАЖХП) [3]. Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія можуть спричинити розвиток НАСГ, оскільки всі ці патологічні стани об'єднують у синдром ІР [11].

Поширеність НАСГ на тлі ІР у світі становить майже 10% [12]. Виявлено пряму кореляцію між ступенем ожиріння, ЦД 2 типу та частотою і тяжкістю НАСГ [6, 9]. Згідно з даними G. Marchesini, НАСГ виявляють у 4,6 рази частіше у хворих з ожирінням, ніж у загальній популяції [7]. Серед хворих з НАСГ найбільшу частку (від 50 до 100%) становлять пацієнти з ожирінням, 20–72% — з ЦД 2 типу, 20–92% — з гіперліпідемією. Частота виникнення НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу — від 24 до 88% [8].

Для пояснення патогенезу НАСГ запропоновано теорію «двох поштовхів». При ожирінні, особливо за вісцеральним типом, збільшується надходження вільних жирних кислот у печінку, з наступним формуванням стеатозу печінки, що розглядають як «перший поштовх». Пізніше або одночасно розвивається оксидантний стрес («другий поштовх») як результат роз'єднання процесів окиснення та фосфорилування під впливом вільних жирних кислот і протизапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин α , трансформуючого фактора росту, інтерлейкіну-6 та -8). Як наслідок відбувається виснаження мітохондріальної АТФ та утворення активних форм кисню [2, 7].

Накопичення в печінці вільних жирних кислот призводить до порушення проникності мембран

клітин, зокрема для глюкози, що спричиняє порушення її метаболізму в гепатоцитах, підвищення резистентності тканин до інсуліну і підтримання рівня гіперглікемії [10, 17]. В умовах ІР печінка «переповнюється» ліпідами та починає синтезувати велику кількість ліпопротеїдів дуже низької густини, які швидко модифікуються в ліпопротеїди низької густини (ЛПНГ), котрі, окиснюючись під впливом вільних радикалів, спричиняють розвиток атеросклерозу [2, 6, 11].

Провідну роль у порушенні ліпідного обміну відіграє печінка, оскільки порушення холестеринного обміну виникає на рівні гепатоциту. Печінка — єдиний орган, де відбувається синтез жовчних кислот. Ентерогепатична циркуляція жовчних кислот є одним з механізмів холестеринного гомеостазу. При гіперхолестеринемії підвищується секреція вільного холестерину (ХС) у жовчі, що може призвести до відкладання його компонентів у стінці жовчного міхура та розвитку холестерозу останнього [3, 4]. Таким чином, жовчний міхур також залучається у патологічний процес при МС у вигляді холестерозу жовчного міхура (ХЖМ), причому часто цю патологію можна виявити до того, як діагностують стеатогепатит. ХЖМ спостерігається у 55,8% хворих на МС [1, 4].

Крім поєднання НАЖХП з ожирінням та ІР, виявлено зв'язок з такими метаболічними порушеннями, як тригліцеридемія та гіперурикемія. Останніми роками з'являється дедалі більше даних, які свідчать про те, що підвищений рівень сечової кислоти асоціюється з розвитком НАЖХП або її прогресуванням [19, 20].

У 2010 р. вперше було підтверджено прямий зв'язок між рівнем сечової кислоти та вмістом печінкових ферментів у сироватці крові [10]. Також було доведено, що гіперурикемія є незалежним чинником розвитку не лише серцево-судинних захворювань [15, 16], а й патологічних процесів, які включають ІР, оксидантний стрес та системне запалення [18, 19]. У результаті активації перокисного окиснення ліпідів відбувається утворення стійкіших ліпідних інтермедіатів, які здатні до окисної модифікації інших біологічних структур клітини і чинять мембранодестабілізувальні та цитотоксичні ефекти [14]. Активнація процесів перокисного окиснення ліпідів, які асоціюються з НАЖХП-залежною ліпотоксичністю, зумовлює 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, перехрес-

ного зв'язування цитокератинів, активації тканинних трансглутаміназ, які стимулюють формування тілець Маллорі, спричиняють хемотаксис нейтрофілів, розвиток системної запальної реакції та активний фіброгенез [7, 11, 13, 14, 18]. Це свідчить, що постійне підвищення рівня сечової кислоти — чинник розвитку низки патологічних станів та захворювань, які супроводжуються метаболічними порушеннями. Тому актуальним є вивчення порушень обміну сечової кислоти у пацієнтів з ожирінням у поєднанні з НАСГ.

Мета дослідження — вивчити взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та показниками обміну жовчних кислот; оцінити діагностичну цінність і прогностичне значення порушення обміну жовчних кислот у хворих з поєднаним перебігом неалкогольного стеатогепатиту та гіперурикемією на тлі ожиріння, а також вивчити зміни реологічних властивостей жовчі при застосуванні комбінації урсодезоксихолевої кислоти, розувастатину та алопуринолу у цієї категорії пацієнтів.

Матеріали та методи

На базі гастроентерологічного і терапевтичного відділень Республіканської клінічної лікарні МОЗ України нами було комплексно обстежено 76 пацієнтів з НАСГ та гіперурикемією у поєднанні з ожирінням (основна група). В контрольну групу залучено 35 пацієнтів з НАСГ без МС. Вік пацієнтів обох груп — від 35 до 60 років. Середній вік хворих основної групи — $(47,5 \pm 3,5)$ року. Серед них переважали жінки — 48 (63,1%). Середній вік хворих контрольної групи — $(48,12 \pm 3,96)$ року, серед них також переважали жінки — 23 (65,7%).

У дослідження залучали пацієнтів з індексом маси тіла понад 25 кг/м^2 , рівнем ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ) не більше ніж $2,28 \text{ ммоль/л}$, тригліцеридів — понад $1,7 \text{ ммоль/л}$, систолічним артеріальним тиском — не більше ніж 130 мм рт. ст. , діастолічним артеріальним тиском не більше ніж 80 мм рт. ст. або тих, хто отримував гіпотензивну терапію, з вмістом глюкози в крові натще — до $5,5 \text{ ммоль/л}$, сечової кислоти — понад $0,4 \text{ ммоль/л}$ з наявністю жирової дистрофії печінки та біліарного сладжу за даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини. В усіх пацієнтів отримано письмову згоду на проведення обстеження та лікування. У дослідження не включали хворих на ЦД 1 та 2 типу, ішемічну хворобу серця (серцева недостатність ПА та ПБ), автоімунні захворювання, вірусні гепатити В та С, онкологічні захворювання, із супутньою печінковою або нирковою недостатністю, осіб, які зловживали алкоголем

(понад 20 г на добу у перерахунку на чистий етанол для жінок та 40 г на добу для чоловіків).

При клінічному дослідженні проводили збір скарг хворого, даних щодо тривалості захворювання, характеру харчування, фізичної активності. Індекс маси тіла визначали за формулою Кетле.

При проведенні УЗД жирову дистрофію печінки оцінювали за такими критеріями: підвищення ехогенності печінки, зниження звукопровідності, погіршення візуалізації гілок порталльної та печінкових вен, збільшення розмірів печінки.

Діагноз НАСГ встановлювали на підставі анамнезу, результатів лабораторних досліджень та УЗД печінки.

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне дослідження. Жовчовидільну функцію біліарної системи оцінювали за результатами багатомоментного дуоденального зондування з послідовним уведенням двох стимуляторів. Вивчення показників сумарних жовчних кислот та холато-холестеринового коефіцієнта жовчі проводили за методом Л.Л. Громашевської (1989). Спектр жовчних кислот визначали за допомогою методу тонкошарової фотокалориметрії. Цей метод дає змогу одночасно досліджувати значну кількість проб, завдяки чому можна відтворити динаміку змін співвідношень досліджуваних речовин, та забезпечує високу роздільну здатність. Фракції жовчних кислот ідентифікували за допомогою стандартних препаратів жовчних кислот за їх флуоресценцією в ультрафіолетовому діапазоні світла при активації їх сірчаною кислотою. Жовчні кислоти розподілялися на пластинах таким чином: таурохолева, суміш таурохенодезоксихолевої і тауродезоксихолевої, глікохолева, суміш глікохенодезоксихолевої та глікодезоксихолевої, холева, дезоксихолева. Після хроматографічного розділення жовчних кислот останні «фарбували». В обробленій хроматограмі визначали вміст жовчних кислот за допомогою денситометра при довжині хвилі 620 нм .

Пацієнти основної групи отримували лікарські препарати в стандартних дозуваннях, а саме розувастатин по 5 мг/добу , урсодезоксихолеву кислоту по 10 мг/кг маси тіла, алопуринол у підтримувальній дозі 100 мг , пацієнти контрольної групи — урсодезоксихолеву кислоту у дозі 10 мг/кг та розувастатин у дозі 5 мг/добу . Курс лікування — 3 міс.

Обстеження проводили на початку та наприкінці лікування.

Проведено аналіз частотних характеристик досліджуваних параметрів з оцінкою статистичної

значущості показників з прийнятим рівнем імовірності похибки першого роду не вище ніж 5% ($p < 0,05$); розрахунок середніх значень показників з оцінкою їх варіабельності (середня арифметична, середньоквадратичне відхилення, похибка середньої арифметичної). Для порівняння результатів, отриманих різними діагностичними методами, використано коефіцієнт каппа (κ) з оцінкою його довірчого інтервалу. Оцінку параметрів проводили з прийнятим рівнем статистичної значущості не нижче ніж 95% ($p < 0,05$). Аналіз даних здійснювали з використанням пакетів статистичного аналізу Statistica 6.0.

Результати та обговорення

В усіх обстежених хворих до лікування виявлено астеничний синдром. Пацієнти пред'являли скарги на швидку втомлюваність, слабкість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового і фізичного напруження, відсутність апетиту, відчуття тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту в роті, нудоту.

Під час об'єктивного обстеження у 43 (56,5%) пацієнтів основної групи виявлено збільшення розмірів печінки, чутливість при її пальпації, у контрольній групі — у 15 (42,8%) пацієнтів. Скарги на суглобовий синдром пред'являли відповідно 39 (51,3%) та 12 (34,2%) пацієнтів, на диспепсичні явища — 53 (69,7%) та 19 (54,2%) осіб ($p < 0,01$ у всіх випадках).

При біохімічному обстеженні у пацієнтів основної групи виявлено підвищення рівня сечової кислоти у 2,1 разу ($(0,75 \pm 0,03)$ ммоль/л), тоді як у контрольній групі цей показник не перевищував норму ($(0,30 \pm 0,02)$ ммоль/л). В основній групі вміст аспаратамінотрансферази перевищував норму в 1,8 разу, аланінаміно-трансферази — у 2,3 разу, в контрольній групі — в 1,4 та 1,5 разу відповідно ($p < 0,05$). За підви-

щенням тимолової проби групи значно не відрізнялись ($p > 0,05$). В обох групах виявлено помірне збільшення рівня лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази ($p > 0,05$) (табл. 1). Зміни ліпідограми в основній групі полягали у збільшенні рівня загального холестерину в 1,6 разу ($p < 0,01$), тригліцеридів — у 2,5 разу ($p < 0,01$), ЛПНГ — в 1,6 разу ($p < 0,05$) та зниженні вмісту ЛПВГ в 2,2 разу ($p < 0,05$). У контрольній групі відзначено підвищення рівня загального холестерину в 1,3 разу ($p < 0,01$), тригліцеридів — в 1,8 разу ($p < 0,01$), ЛПНГ — в 1,3 разу ($p < 0,05$), зниження ЛПВГ в 1,6 разу ($p < 0,05$; табл. 2).

У пацієнтів обох груп у більшості випадків виявлено порушення функції жовчного міхура за гіпотонічно-гіпокінетичним типом, але у хворих основної групи значно частіше спостерігали наявність феномену «біліарного сладжу» — у 62 (81,5%) хворих, тоді як у контрольній групі — у 6 (17,1%) ($p < 0,001$). Під час вивчення фізико-хімічних властивостей жовчі встановлено, що рН міхурової жовчі пацієнтів основної групи зміщувалась у кислий бік, що спричиняло підвищення літогенності жовчі. При порівнянні рівня холестерину в міхуровій жовчі виявлено більше його значення в основній групі у 67 (88,1%) хворих, у контрольній — в 11 (31,4%) осіб ($p < 0,0001$).

При аналізі змін спектра жовчних кислот відзначено вірогідне підвищення у пацієнтів основної групи у міхуровій жовчі рівня холевої у 2,3 разу, дезоксихолевої — в 2,5 разу, в контрольній групі ці показники були підвищені в 1,7 разу (табл. 3). В обох групах виявлено зниження вмісту таурохолевої (в основній групі — у 2,1 разу, а контрольній — в 1,4 разу), глікохолевої — відповідно в 1,3 та 1,9 разу. Визначення співвідношення тауринових кон'югатів та преципітуючих компонентів жовчі показало, що найбільший

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показників крові

Показник	Основна група (n = 76)		Контрольна група (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Аспаратамінотрансфераза, ОД/л	80,5 ± 3,9	38,3 ± 3,3	54,8 ± 3,5	46,3 ± 2,1*
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	74,1 ± 3,4	43,0 ± 3,2	59,4 ± 1,5	38,3 ± 2,7*
γ -Глутамілтранспептидаза, ОД/л	57,2 ± 2,4	38,7 ± 2,2	56,3 ± 2,1	39,4 ± 2,1
Лужна фосфатаза, ОД/л	276,3 ± 2,43	186,3 ± 2,3	273,6 ± 2,3	194,7 ± 2,1
Білірубін загальний, мкмоль/л	28,7 ± 2,1	16,7 ± 1,9	24,3 ± 1,8	17,2 ± 1,6
Білірубін прямий мкмоль/л	6,4 ± 1,6	3,4 ± 1,2	5,7 ± 1,3	4,7 ± 0,9

Примітка. * Різниця щодо показників основної групи статистично значуща ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка ліпідного профілю пацієнтів, ммоль/л

Показник	Основна група (n = 76)		Контрольна група (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний холестерин	8,6 ± 0,7	5,4 ± 0,6	6,8 ± 0,3	4,7 ± 0,3*
Тригліцериди	4,7 ± 0,5	1,5 ± 0,4	3,2 ± 0,3	1,4 ± 0,3*
Ліпопротеїди високої густини	0,6 ± 0,1	3,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	4,2 ± 0,1**
Ліпопротеїди низької густини	6,2 ± 0,5	2,1 ± 0,4	4,9 ± 0,3	2,3 ± 0,2**

Примітка. Різниця щодо показників основної групи статистично значуща: * p < 0,01; ** p < 0,05.

Таблиця 3. Зміни спектра жовчних кислот, мг/%

Кислота	Основна група (n = 76)		Контрольна група (n = 35)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Холева	42,3 ± 1,2	21,8 ± 1,2	38,4 ± 1,4*	22,3 ± 1,3***
Дезоксихолева	268,7 ± 3,3	92,3 ± 3,2	182,4 ± 2,7**	86,7 ± 2,7***
Глікохолева	53,2 ± 2,1	98,5 ± 1,6	67,9 ± 4,3**	87,8 ± 1,6**
Таурохолева	36,7 ± 2,2	52,4 ± 2,3	45,6 ± 3,7**	57,4 ± 1,2**
Таурохенодезоксихолева і тауродезоксихолева	81,2 ± 1,5	67,6 ± 1,4	76,3 ± 1,8**	65,3 ± 1,2*
Глікохенодезоксихолева та глікодезоксихолева	221,4 ± 3,5	187,2 ± 1,2	175,2 ± 2,1**	198,2 ± 2,2**

Примітка. Різниця щодо показників основної групи статистично значуща: * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

коефіцієнт літогенності був у пацієнтів основної групи, що, ймовірно, зумовлено підвищеним вмістом сечової кислоти.

Після курсу лікування у пацієнтів обох груп суттєво зменшилися вияви астенічного та диспепсичного синдромів.

При проведенні повторного лабораторно-інструментального обстеження через 3 міс у більшості пацієнтів відзначено зниження активності сироваткових ферментів (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази), нормалізувався вміст білірубину та його фракцій, знизилась активність лужної фосфатази та γ-глутамілтранспептидази (див. табл. 2). Проте в 11 (16,0 %) пацієнтів основної групи вони залишались підвищеними. Також у пацієнтів основної групи відзначено зниження рівня холестерину та його фракцій, нормалізацію холато-холестеринового коефіцієнта (див. табл. 1), стійке зниження вмісту сечової кислоти та його нормалізація у 63 (94,4 %) обстежених.

Проведене повторно багатомоментне дуоденальне зондування з визначенням вмісту жовч-

них кислот виявило, що у пацієнтів основної групи знизився рівень холевой та дезоксихолевой кислоти, спостерігалася тенденція до нормалізації співвідношення тауринових кон'югатів жовчних кислот та преципітуючих компонентів жовчі (див. табл. 3). В обох групах на тлі лікування відзначено також нормалізацію рН жовчі.

Висновки

Установлено, що у хворих з порушенням обміну сечової кислоти на 64 % частіше трапляються біліарний сладж (p < 0,001), порушення реологічних властивостей жовчі (p < 0,001), зниження холато-холестеринового коефіцієнта (p < 0,01), що свідчить про підвищений ризик утворення жовчних каменів. Застосована нами схема лікування у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням та гіперурикемією нормалізує вміст сироваткових ферментів, сечової кислоти, співвідношення жовчних кислот, що знижує літогенні властивості жовчі та запобігає утворенню жовчних каменів у цієї категорії пацієнтів.

Список літератури

1. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Хомерики С.Г. Холестероз желчного пузыря и атерогенная дислипидемия: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерол. — 2012. — № 2. — С. 8—13.
2. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспективы в гастроэнтерол. — 2001. — № 2. — С. 12—15.
3. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // РМЖ. — 2005. — № 13 (7). — С. 451—458.
4. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // РМЖ. — 2005. — № 13 (26). — С. 1706—1712.
5. Одинцова А.Х., Киясов А.Л. Неалкогольный стеатогепатит // Экспер. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 1. — С. 20—24.
6. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — № 2. — С. 13—20.
7. Соломенцева Т.А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерол. — 2004. — № 6 (20). — С. 25—29.
8. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 3 (29). — С. 4—7.
9. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease // CMAJ. — 2005. — Vol. 172 (7). — P. 899—905.
10. Afzali A., Weiss N.S., Boyko E.J. et al. Association between serum uric acid level and chronic liver disease in the United States // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (2). — P. 578—589.
11. Baran B. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? // World J. Gastroenterology. — 2014. — Vol. 20 (39). — P. 14219—14229.
12. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol. — 2006. — N 3. — P. 318—328.
13. Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Clark J.M. et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. — 2010. — Vol. 52 (3). — P. 913—924.
14. Catalá A., Gutiérrez A.M., Reboredo G.R. et al. High resistance to lipid peroxidation of bird heart mitochondria and microsomes: Effects of mass and maximum lifespan // Comp. Biochem. Physiol. Mol. Integr. Physiol. — 2009. — Vol. 154 (3). — P. 409—416.
15. Gambino M., Musso R. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // Obesity Reviews. — 2010. — Vol 11. — P. 430—445.
16. Hwang I.C., Suh S.Y., Suh A.R. et al. The relationship between normal serum uric acid and nonalcoholic fatty liver disease // J Korean Med Science. — 2011. — Vol. 26 (3). — P. 386—391.
17. Marchesini G., Marzocchi R., Agostini F. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome // Curr. Opin. Lipidol. — 2005. — Vol. 16 (4). — P. 421—427.
18. Patterson R.A., Horsley T.M., Leake D.S., Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid // Journal of Lipid Research. — 2003. — Vol. 44 (3). — P. 512—521.
19. Ryu S., Chang Y., Kim S.G. et al. Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men // Metabolism. — 2011. — Vol. 60 (6). — P. 860—866.
20. Whalley S., Puvanachandra P., Desai A. et al. Hepatology outpatient service provision in secondary care: a study of liver disease incidence and resource costs // Clin. Med. — 2007. — Vol. 7 (2). — P. 119—124.

А. С. Свинцицкий, Н. П. Козак, Е. В. Барабанчик, А. Б. Гладчук
 Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Эффективность лечения аллопуринолом, розувастатином и урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с гиперурикемией и ожирением

Цель — изучить взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и показателями обмена желчных кислот; эффективность комбинированного лечения урсодезоксихолевой кислотой, розувастатином и аллопуринолом с целью коррекции реологических свойств желчи у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в сочетании с гиперурикемией и ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 76 пациентов с НАСГ и гиперурикемией в сочетании с ожирением (основная группа) и 35 пациентов с НАСГ без метаболического синдрома (контрольная группа). Возраст пациентов обеих групп — от 35 до 60 лет. Всем больным проведено общеклиническое обследование, лабораторно-инструментальное исследование, для определения спектра желчных кислот — дуоденальное зондирование с тонкослойной хроматографией. Пациенты основной группы получали лекарственные препараты в стандартных дозировках (розувастатин по 5 мг/сут, урсодезоксихолевую кислоту по 10 мг/кг массы тела, аллопуринол в поддерживающей дозе 100 мг), пациенты контрольной группы — урсодезоксихолевую кислоту в дозе 10 мг/кг массы тела и розувастатин в дозе 5 мг/сут. Лечение проводили в течение 3 мес.

Результаты. Анализ результатов комбинированного лечения аллопуринолом, розувастатином и урсодезоксихолевой кислотой через 3 мес выявил достоверное снижение содержания печеночных трансаминаз ($p < 0,05$), показателей липидограммы ($p < 0,01$; $p < 0,05$), холевой и дезоксихолевой кислоты

($p < 0,001$), тенденцію к нормалізації соотношения тауринових кон'югатів желчних кислот и преципітующих компонентів желчи ($p < 0,05$).

Выводы. Предложенная схема лечения у пациентов с НАСГ в сочетании с ожирением и гиперурикемией снижает литогенные свойства желчи и предупреждает образование желчных камней у данной категории пациентов.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, гиперурикемия, желчные кислоты, розувастатин, аллопуринол, урсодезоксихолевая кислота.

A. S. Svintsitskyu, N. P. Kozak, O. V. Barabanchyk, A. B. Gladchuk

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Efficacy of allopurinol, rosuvastatin and ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with hyperuricemia and obesity

Objective — to examine the relationship between uric acid level and exchange rates of bile acids; to investigate the efficacy of ursodeoxycholic acid, rosuvastatin and allopurinol in the correction of bile rheological properties in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with hyperuricemia and obesity.

Materials and methods. The study involved 76 patients with NASH and hyperuricemia in combination with obesity and 35 patients with NASH without metabolic syndrome. The age of patients in both groups ranged from 35 to 60 years. All the patients were conducted general clinical examination, laboratory and instrumental studies to determine the spectrum of bile acids were held duodenal intubation, followed by chromatography. Patients of the main group received the medical agents in standard doses: rosuvastatin 5 mg per day, ursodeoxycholic acid 10 mg/kg and allopurinol 100 mg per day. Patients in the control group were treated with ursodeoxycholic acid 10 mg/kg and rosuvastatin 5 mg per day. Treatment was carried out for 3 months.

Results. Analysis of combined treatment with allopurinol, rosuvastatin and ursodeoxycholic acid after 3 months showed a significant decrease of liver transaminases ($p < 0,05$), lipid pattern parameters ($p < 0,01$, $p < 0,05$), showed a significant decrease of cholic acid and deoxycholic acid ($p < 0,001$) defined tendency to normalization value of taurineconjugated bile acids from precipitating components of bile ($p < 0,05$).

Conclusions. The proposed treatment regimen in patients with NASH combined with hyperuricemia and obesity resulted in the reduction of the lithogenic bile formation and prevents the development of gallstones in these patients.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis, hyperuricemia, bile acids, rosuvastatin, allopurinol, ursodeoxycholic acid.

Контактна інформація

Свінцицький Анатолій Станіславович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
01601, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Тел. (44) 486-19-55. E-mail: sasnmu@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 30 липня 2015 р.