

УДК 616.36: 616.12-085

КОРЕКЦІЯ ПРОЯВІВ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

*Руденко Т. М.**

*Сумський державний університет
вул. Римського-Корсакова, 2, 40007, Суми, Україна
(отримано 28.03.2013, надруковано 02.07.2013)*

У статті обґрунтовано і доведено ефективність використання препарату урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у хворих на АГ з ожирінням. Застосування препарату урсодезоксихолевої кислоти прискорює нормалізацію клінічних проявів захворювання, нормалізацію біохімічних показників функціонального стану печінки та ліпідного обміну, зменшує сонографічні явища жирової інфільтрації печінки. Стійкий клінічний ефект, досягнутий у більшості хворих, позитивна динаміка біохімічних та сонографічних показників свідчать про покращення метаболізму печінкових клітин, що дає можливість рекомендувати використання урсодезоксихолевої кислоти як з лікувальною, так і з профілактичною метою.

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, артеріальна гіпертензія, ожиріння, урсодезоксихолева кислота.

* nadezhda-sumy@mail.ru

Поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у світі сьогодні сягає катастрофічних цифр - понад 40%. В Україні налічується понад 12 млн. хворих з підвищеним артеріальним тиском, і близько 8 млн. з них потребують комбінованої антигіпертензивної терапії [1]. Частота жирового гепатозу достатньо велика та складає за різними даними від 3% до 58% (в середньому 23%). Розповсюдженість неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у групі контролю складає 16-20%, у пацієнтів із надмірною масою тіла – 76%, у хворих на ожиріння – 95%, у астеників – 2,7% [2]. Хворі з хронічним НАСГ являють собою групу підвищеного ризику по розвитку АГ. У 60% хворих було виявлено підвищення артеріального тиску. У хворих на хронічний НАСГ спостерігалася переважно діастолічна дисфункція ЛШ за типом порушення релаксації, що супроводжувалася підвищеною жорсткістю міокарда [3].

Ще одне з найбільш поширених хронічних захворювань – ожиріння, яким страждає до 35% дорослого населення розвинених країн світу [4]. Широке поширення АГ та ожиріння призвело до зростання виявлення цієї поєднаної патології. Проблема АГ в поєднанні з ожирінням знаходиться в центрі уваги сучасної медицини з причини наростання ризику розвитку НАСГ, що має своїм результатом цироз печінки [5]. Поєднання

АГ і ураження печінки найчастіше зустрічається в рамках метаболічного синдрому, і це не випадково - ключовими факторами цього синдрому є інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, які вже визнані провідними механізмами в патогенезі НАСГ [6, 7, 8, 9].

В останнє десятиріччя відзначається стрімке зростання поширеності НАСГ, який в результаті приводить до цирозу і є найпоширенішим захворюванням печінки, складаючи, за оцінками фахівців, 20-30% у загальній популяції. НАСГ виявляється більш ніж у 50% хворих на АГ за відсутності інших факторів ризику розвитку хвороб печінки. Обидва захворювання, і стеатогепатоз, і АГ, сьогодні розглядаються як рівнозначні прояви надзвичайно поширеного метаболічного синдрому [10]. На даний час накопичено достатньо підстав для визнання НАСГ незалежним чинником ризику серцево-судинних захворювань [11].

НАСГ вважається поліетіологічним захворюванням, основу патогенезу якого складають різноманітні первинні чи вторинні порушення ліпідного метаболізму [12, 13]. При цьому пошкоджуються мітохондрії та лізосоми гепатоцитів, порушується перетворення жирних кислот, які згодом призводять до холестазу та збільшення синтезу ліпідів. Патоморфологічно

субстанцією при розвитку НАСГ є жирова інфільтрація, запалення та фіброз тканини печінки.

Існують певні труднощі лікування хворих з асоціацією АГ і ожиріння, зумовлені більш важким перебігом захворювань в умовах коморбідності, необхідністю пошуку компромісів між ефективністю і безпекою препаратів, можливістю лікарських взаємодій з урахуванням функціонального стану печінки, проблемою необхідності використання терапії супроводу (урсодезоксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів, таурину) [14].

Лікування НАСГ включає поступове зниження маси тіла, контроль рівню глюкози в крові, корекцію ліпідного спектру крові шляхом призначення гіпохолестеринемічних засобів [15]. Перевагу надають есенціальним фосфоліпідам, серед механізмів дії яких такі ефекти як зменшення активності, репарація ферментних систем гепатоцитів та стабілізація і відновлення клітинних мембран [16].

Незамінними засобами профілактики і лікування серцево-судинних захворювань, що радикально поліпшують прогноз життя, є статини. Однак, їх можливі негативні впливи на функції гепатоцитів, можуть обмежувати їх реальне застосування. Крім того, нерозпізнані ураження печінки можуть приводити до невиконання статинами очікуваних ліпідних ефектів [9, 14]. У той же час є переконливі докази безпеки статинів при різних хронічних захворюваннях печінки [17, 18, 19, 20]. Відповідно до сучасних рекомендацій, пацієнти з підвищенням трансаміназ не більше ніж у три рази можуть продовжувати приймати статини, при цьому бажано до терапії додати препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яка має гепатопротекторний, а також самостійний гіполіпідемічний ефект в дозі 10-15 мг/кг маси тіла. При підвищенні трансаміназ більш ніж у 3 рази рекомендується провести лікування, спрямоване на відновлення функції гепатоцитів, а потім повернутися до прийому статинів [21].

Метою даної роботи стало вивчення ефективності лікування неалкогольного стеатогепатиту у хворих на АГ з ожирінням з застосуванням УДХК на фоні базисного лікування.

Матеріали та методи дослідження.

У дослідженні взяли участь 40 хворих (23 чоловіків та 17 жінок) віком 28-75 років на АГ з ожирінням. Діагноз НАСГ встановлювали

з використанням загальноприйнятих клінічних та лабораторно-інструментальних методів, в тому числі ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та біохімічних проб крові. Методом простого випадкового вибору пацієнтів розподілили на дві групи: основна – 20 хворих, що отримували препарат УДХК по 300 мг 1 раз на ніч у складі традиційної базисної терапії; контрольна – 20 хворих, що отримували тільки базисне лікування. Тривалість лікування склала 2 місяці. Динаміка клінічних проявів оцінювалась до лікування та через 2 місяці від початку терапії. Проводилися загально клінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. В крові визначався вміст білірубіну, загального білка та білкових фракцій, глюкози, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартат-амінотрансферази (АСТ), глутаматтранспептидази (ГТП), тимолову пробу, вміст загального холестерину (ЗХ), β -ліпопротеїдів та тригліцеридів.

Результати дослідження.

При надходженні у стаціонар всі хворі пред'являли скарги на загальну слабкість, зниження соціальної активності, порушення сну, сухість в роті зранку, відчуття важкості в правій підреберній ділянці, дискомфорт в епігастрії, порушення стулу. Через 2 місяці від початку лікування у більшості хворих, які приймали препарат УДХК зменшилася частота скарг (табл. 1). У деяких хворих основної і контрольної групи зберігався дискомфорт, відчуття важкості в підреберній ділянці, але їх вираженість значно знизилася.

Всім хворим основної та контрольної групи до початку та після проведення курсового лікування проводилося біохімічне дослідження крові, що включало визначення показників функціонального стану печінки та обміну ліпідів.

Наведені в таблиці 2 дані свідчать про зменшення вираженості цитолітичного, мезенхімально-запального та холестатичного синдромів під впливом лікування. Основні біохімічні показники крові у більшості хворих основної та контрольної групи нормалізувалися або наближаються до нормальних показників, але більш значна позитивна динаміка відмічалася при застосування препарату УДХК. Так, у хворих основної групи статистично достовірно зменшувався вміст ЗХ, β -

ліпопротеїдів та тригліцеридів. Це дозволяє зробити висновок, що прийом УДХК значно покращує ліпідний обмін. Виходячи з патогенезу, НАСГ – це перш за все хвороба зумовлена порушенням ліпідного метаболізму, і його корекція займає центральне місце в лікуванні даної патології.

Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів захворювання у хворих основної та контрольної групи.

Скарги	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Слабкість	20 (100%)	2 (10%)	20 (100%)	6 (30%)
Порушення сну	8 (40%)	2 (10%)	7 (35%)	5 (25%)
Роздратованість	17 (85%)	4 (20%)	16 (80%)	8 (40%)
Сухість у роті зранку	15 (75%)	1 (5%)	14 (70%)	5 (25%)
Субіктеричність склер	3 (15%)	-	3	1 (5%)
Біль, тяжкість у правій підреберній ділянці	20 (100%)	2 (10%)	20 (100%)	6 (30%)
Збільшення печінки	6	1	5	2
Вздуття живота	20 (100%)	4 (20%)	20 (100%)	8 (40%)
Порушення стулу	20 (100%)	4 (20%)	20 (100%)	6 (30%)

Одним з показників, що характеризує ефективність лікування хворих на НАСГ є вираженість ультразвукових критеріїв жирової інфільтрації печінки. Як видно з наведених даних (табл. 3), до лікування більш ніж у половини хворих на НАСГ при ультразвуковому обстеженні мала місце жирова інфільтрація I ступеню, у 20% випадків спостерігалася II ступінь та біля 20% - III ступінь ліпідного переродження печінки.

Таблиця 2. Динаміка біохімічних показників у хворих основної та контрольної групи.

Показник	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін загальний, мкмоль/л	15,4±1,1	15,1±1,2	15,4±0,5	15,8±0,44
АЛТ, ммоль/л год у цільній сироватці крові	3,1±0,27	1,79±0,5	2,58±0,01	1,9±0,39
АЛТ, ммоль/л год у розведеної сироватці крові	3,2±0,3	1,4±0,39*	2,63±0,2	1,8±0,32
АсАТ, ммоль/л год у цільній сироватці крові	1,4±0,2	0,69±0,12*	1,37±2,8	0,98±0,4
АсАТ, ммоль/л год у розведеної сироватці крові	1,2±0,15	0,24±0,05*	0,92±3,6	0,42±0,22
Тимолова проба, од. SH	4,6±0,6	3,2±0,46	4,81±0,18	3,6±1,31
Лужна фосфатаза, ммоль/л год	2,8±0,17	1,5±0,11*	2,6±0,16	1,9±0,11
Холестерин	5,82±0,2	3,4±0,2*	5,7±0,35	4,6±0,2
β-ліпопротеїди ммоль/л	5,7±0,10	4,1±0,12*	5,8±0,23	4,9±0,21
Тригліцериди	3,51±0,45	2,10±0,09*	3,43±0,07	3,28±0,08

Примітка: * $p < 0,05$ - статистично вірогідна відмінність між групами.

Таблиця 3. Частота жирової інфільтрації печінки у хворих основної та контрольної групи за даними ультразвукового дослідження.

Ступінь стеатозу печінки	Основна група (n=20)		Контрольна група (n=20)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Відсутність стеатоза		12 (60%)		2 (10%)
I ступінь	5 (25%)	7 (35%)	4 (20%)	7 (35%)
II ступінь	11 (55%)	1 (5%)	12 (60%)	9 (45%)
III ступінь	4 (20%)	-	4 (20%)	2 (10%)

При повторному обстеженні через 2 місяці після початку лікування у 60% хворих основної групи були відсутні ультразвукові зміни ураження печінки, у 35% хворих відмічалися незначні зміни (I ступень) та в жодному випадку не відмічалось III ступеня жирової інфільтрації печінки. В контрольній групі відмічався регрес накопичення ліпідів в гепатоцитах, але ступінь пошкодження печінки залишався значним.

Результати проведених досліджень показали, що призначення препарату УДХК значно збільшує терапевтичний ефект базового лікування у хворих на НАСГ при АГ з ожирінням. На фоні прийому препарату зменшилася вираженість клінічних проявів патології, нормалізувалися біохімічні показники крові, особливо відповідальні за метаболізм ліпідів. Ультрасонографічне дослідження показало високу активність препарату та його здатність до зменшення ступеня жирової інфільтрації печінки. Показано значну ефективність УДХК при НАСГ. Побічних ефектів при застосуванні препарату не виявлено, всі хворі добре переносили лікування.

Висновки.

1. Застосування препарату УДХК у хворих на АГ з ожирінням на фоні базової терапії НАСГ прискорює нормалізацію клінічних проявів захворювання, нормалізацію біохімічних показників функціонального стану печінки та ліпідного обміну, зменшує сонографічні явища жирової інфільтрації печінки.
2. Препарат УДХК можна рекомендувати в перспективі для корекції проявів НАСГ хворим на артеріальну гіпертензію з ожирінням як лікувальний та профілактичний засіб.

Список опрацьованої літератури:

1. Сіренко Ю.М. Гіпертонічна хвороба: довідкове видання // Юрій Миколайович Сіренко. – К.: Здоров'я, 2009. – 240 с.
2. Bellentani S. Epidemiology and risk factors for fatty liver / S. Bellentani, C. TinBelli // Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 2001. – 89 p.
3. Essential hypertension and chronic viral hepatitis / G. Parrilli, F. Manguso, L. Orsini [et al.] // Dig Liver Dis. – 2007. – Vol. 39 (5). – P. 466–72.

4. Бутрова С.А. Современная фармакотерапия ожирения / С.А. Бутрова // Consilium Medicum. – 2004. - Том 6, № 9. – С. 669-674.
5. Бабак О.Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2007. - № 4 (36). – С. 4-10.
6. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease / F. Angelico, M. Del Ben, R. Conti [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90. – P. 1578–1582.
7. Abdelmalek M.F. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl // Med Clin North Am. – 2007. – Vol. 91. – P. 1125–1149.
8. Pharmacological treatment of non-alcoholic steatohepatitis: the current evidence / M.C. Diakou, E.N. Liberopoulos, D.P. Mikhailidis [et al.] // Scand J Gastroenterol. - 2007. – Vol. 42. – P. 139–147.
9. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса / О.И. Костюкевич // Русский медицинский журнал. – 2011. - № 5. – С. 338-342.
10. Fallo F. Non-alcoholic fatty liver disease, adiponectin and insulin resistance in dipper and nondipper essential hypertensive patients / F. Fallo, A. Dalla Pozza, N. Sonino // J Hypertens. – 2008. - Vol. 26 (11). – P. 2191–2197.
11. Increased plasma markers of inflammation and endothelial dysfunction and their association with microvascular complications in type 1 diabetic patients without clinically manifest macroangiopathy / G. Targher, L. Bertolini, G. Zoppini [et al.] // Diabet Med. – 2005. – Vol. 22. – P. 999–1004.
12. Кузнецова Е.Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е.Л. Кузнецова, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. - № 6. - С. 8-11.
13. Wanless I.R. The pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including

- the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis / I.R. Wanless, K. Shiota // *Semin. Liver Dis.* – 2004. - № 24. – P. 99-106.
14. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // *Русский медицинский журнал.* – 2005. - Т. 13, № 26.
 15. Довженко Л.И. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую терапию / Л.И. Довженко // *Український медичний часопис.* – 2007. – № 1. – С. 1-4.
 16. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.В. Кравченко // *Сучасна гастроентерологія.* – 2006. - №1 (28). – С. 8-14.
 17. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity / N. Chalasani, H. Aljadhey, J. Kesterson [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 1287–1292.
 18. Vuppalanchi R. Patients with Elevated Baseline Liver Enzymes Do Not Have Higher Frequency of Hepatotoxicity from Lovastatin than Those with Normal Baseline Liver Enzymes / R. Vuppalanchi, E. Teal, N. Chalasani // *Am J Med Sci.* – 2005. – Vol. 329. – P. 62–65.
 19. Browning J. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study / J. Browning // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 466–471.
 20. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? / C. Argo, P. Loria, S.H. Caldwell, A. Lonardo // *Hepatology.* – 2008. - Vol. 48. – P. 662–669.
 21. Ursodeoxycholic acid treatment for patients with postcholecystectomy pain and bile microlithiasis / N. Okoro, A. Patel, M. Goldstein [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2008. – Vol. 68. – P. 69.

КОРРЕКЦИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Руденко Т. М.

*Сумской государственной университет
ул. Римского-Корсакова, 2, 40007, Сумы, Украина*

В статье обоснована и доказана эффективность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита у больных АГ с ожирением. Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты ускоряет нормализацию клинических проявлений заболевания, нормализацию биохимических показателей функционального состояния печени и липидного обмена, уменьшает сонографические показатели жировой инфильтрации печени. Стойкий клинический эффект, достигнутый у большинства больных, положительная динамика биохимических и сонографических показателей свидетельствуют об улучшении метаболизма печеночных клеток, что дает возможность рекомендовать использование урсодезоксихолевой кислоты как с лечебной, так и с профилактической целью.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, артериальная гипертензия, ожирение, урсодезоксихолевая кислота.

CORRECTION OF THE NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS MANIFESTATIONS IN THE PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

Rudenko T.

*Sumy State University
2, Rymkogo-Korsakova St., 40007, Sumy, Ukraine*

The article proves the effectiveness of the ursodeoxycholic acid drug application for the non-alcoholic steatohepatitis treatment in the patients with hypertension and obesity. Application of the ursodeoxycholic acid drug accelerates normalization of clinical manifestations, normalization of biochemical parameters of liver function and lipid metabolism, reduces sonographic phenomenon of the fatty liver infiltration. The positive clinical effects and positive dynamics of biochemical and sonographic indicators confirm enhancement of metabolism in the liver cells in the majority of patients. These factors may recommend the ursodeoxycholic acid application for treatment and prevention.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, hypertension, obesity, ursodeoxycholic acid.