

3. Jacobson, D. L., Tang, A. M., Spiegelman, D., Thomas, A. M., Skinner, S., Gorbach, S. L., Wanke, C. (2006). Incidence of Metabolic Syndrome in a Cohort of HIV-Infected Adults and Prevalence Relative to the US Population (National Health and Nutrition Examination Survey). *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 43 (4), 458–466. doi: 10.1097/01.qai.0000243093.34652.41
4. Shoelson, S. E., Lee J., Goldfine A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 116 (7), 1793–1801. doi: 10.1172/jci29069
5. Iurko, E. V. (2014). Characteristic of cytokine metabolism in patients with HIV/HCV co-infection. *International medical journal*, 4, 72–74.
6. Iurko, E. V. (2014). Assessment of mineral metabolism metabolic disorders in HIV-infected patients, patients with chronic hepatitis C and co-infection HIV/HCV. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 10 (4), 617–622.
7. Kozko, V. M., Iurko, K. V., Solomennyk, G. O. (2014). The state of lipid metabolism indices in HIV-infected persons, patients with chronic hepatitis C and co-infection HIV/HCV. *Gepatologia*, 4 (26), 33–39.
8. Kozko, V. M., Iurko, K. V., Solomennyk, G. O., Antsyferova, N. V. (2015). Status indicators of carbohydrate metabolism in patients co-infected with HIV/HCV. *Gepatologia*, 1, 72–80.
9. Chernobrovkina, T. Ya. (2006). The efficacy of phosphogliv in hepatitis C. *International medical journal*, 1, 94–98.
10. Mayevskaya, M. V. (2011). Preliminary results of open comparative randomized study PHG-M3/R01-09 “Orion” on the drug “Phosphogliv” in combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 21 (4), 52–59.
11. Zosimov, A. N. (2000). *System analysis in medicine*. Kharkov: Tornado, 82.

Дата надходження рукопису 17.09.2015

Козько Володимир Миколайович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграда, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: kozko@ukr.net

Юрко Катерина Володимирівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, пр. Героїв Сталінграда, 160, м. Харків, Україна, 69096
E-mail: katernya_2008@mail.ru

Соломенник Ганна Олегівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра інфекційних хвороб, Харківський національний медичний університет, бпр. Героїв Сталінграда, 160, м. Харків, Україна, 69096

УДК 616.36-008.8+612.357.15

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52182

ОСОБЛИВОСТІ СПЕКТРАЛЬНОГО СКЛАДУ ЖОВЧНИХ КИСЛОТ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ В ПОЄДНАННІ З ОЖИРІННЯМ ТА НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

© О. В. Барабанчик

В статті наведено дані власного спостереження і встановлено, що у пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом у більшому відсотку випадків зустрічається феномен «біліарного сладжу», гіпотонія жовчного міхура та зміни спектру жовчних кислот, що може свідчити про ризик розвитку холелітіазу у даній категорії пацієнтів

Ключові слова: сечова кислота, ожиріння, неалкогольний стеатогепатит, хроматографія, біліарний садж, метаболічний синдром

Aim. To study changes of the bile acids spectral composition in patients with hyperuricemia combined with obesity and non-alcoholic steatohepatitis using thin-layer chromatography.

Materials and methods. We examined 146 patients separated in two groups. The main group included 84 patients with hyperuricemia combined with obesity and non-alcoholic steatohepatitis. 62 patients with non-alcoholic steatohepatitis without additional factors of metabolic syndrome formed the control group. The non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was diagnosed on the base of criteria of exclusion of the chronic diffuse disease of liver of viral, autoimmune, inherited and medicamental genesis as a cause of cytolytic syndrome and also increase of exogeneity and decrease of sound conductivity of the liver according to the results of ultrasound examination.

Results. Examined patients with hyperuricemia combined with NASH and obesity demonstrated the reliable increase of cholic acid level in cystic bile in 2,9 times ($p < 0,001$) and deoxycholic acid level in 2,6 times ($p < 0,001$). We observed decrease of taurocholic acid in cystic bile in 1,4 times ($p < 0,001$) and decrease of glycocholic acid in 2,1 times ($p < 0,01$). We noticed an increase of index of taurochenodeoxycholic and taurodeoxycholic acids mixture in 1,5 times ($p < 0,05$) and also glycohenodeoxycholic and glycodeoxycholic ones in 1,3 times ($p < 0,01$).

Conclusions. *So during the research there were demonstrated changes of spectral composition of bile acids in patients with hyperuricemia combined with obesity and non-alcoholic steatohepatitis. There was demonstrated an importance of defining the bile acids spectrum with the method of thin-layer chromatography for further prevention of cholelithiasis development*

Keywords: *uric acid, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, chromatography, biliary sadj, metabolic syndrome*

1. Вступ

На сьогодні гіперурикемія залишається однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Високе медико-соціальне значення визначається збільшенням захворюваності на гіперурикемію серед дорослого населення та особливо серед осіб молодого віку, недостатнім рівнем ранньої діагностики та лікування, що призводить до розвитку ускладнень. За останні роки різко зросли випадки реєстрації захворювання серед населення розвинутих країн. Відповідно до статистичних даних поширеність гіперурикемії на території України коливається від 15–20 %, в залежності від регіону. Згідно літературних даних метаболічний синдром розвивається у 25–60 % хворих на гіперурикемію [1].

Протягом багатьох років, гіперурикемію пов'язували виключно з подагрою, але на сьогоднішній день сечова кислота визначена в якості маркера для низки метаболічних і гемодинамічних порушень. В 2002 році Американська асоціація клінічних ендокринологів (ААСЕ) запропонувала вважати гіперурикемію як основний критерій метаболічного синдрому (МС). Згідно досліджень у пацієнтів з МС концентрація сечової кислоти в крові достовірно корелювала з параметрами ожиріння, показниками інсулінового обміну, тригліцеридемії, глікемії та активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [1–3]. Виявлено також, що гіперурикемія при МС виникає паралельно з розвитком порушення жирового обміну і наростає, у міру прогресування метаболічного синдрому [3, 4]. Вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія, артеріальна гіпертензія і резистентність до інсуліну особливо сильно посилюють продукцію сечової кислоти [5]. Крім того, МС включає комплекс пов'язаних між собою факторів: інсулінорезистентність з відносною гіперінсулінемією, порушення вуглеводного обміну, абдомінальне (вісцеральне) ожиріння, артеріальну гіпертензію, атерогенну дисліпідемію, мікропротеїнурію, гіперкоагуляцію, гіперурикемію та/чи подагру, неалкогольна жирова хвороба печінки або неалкогольний стеатогепатит (НАЖХП) (або НАСГ) [6–8]. Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія можуть викликати розвиток неалкогольного НАСГ, оскільки всі ці патологічні стани об'єднують синдром інсулінорезистентності (ІР) [9–12]. Досить часто при метаболічних порушеннях моторної функції жовчного міхура. Найчастіше у таких пацієнтів зустрічається гіпокінезія жовчного міхура. В таких випадках особливу увагу приділяють біохімічним властивостям жовчі, що впливають на її колодестійкість.

2. Обґрунтування дослідження

Вперше термін «неалкогольний стеатогепатит» був сформульований J. Ludwig та співавт. у 1980 р.

При вивченні змін в печінці у хворих на ожиріння та ЦД 2 типу, без про вживання алкоголю в гепатотоксичних дозах в анамнезі [13]. Поширеність НАСГ на фоні ІР у світі складає до 10 % [14]. Виявлена пряма кореляція між ступенем ожиріння, ЦД 2 типу та розповсюдженістю і тяжкістю НАСГ [9, 15]. НАСГ визначається у 4,6 рази частіше у хворих із ожирінням, ніж серед загальної популяції [16, 17]. Серед контингенту хворих із НАСГ найбільшу частку, за різними даними від 50 до 100 % складають пацієнти з ожирінням, 20–72 % – із ЦД 2 типу, 20–92 % – із гіперліпідемією. Частота виникнення НАЖХП у хворих із ЦД 2 типу складає від 24 до 88 % випадків [18]. Крім поєднання НАЖХП з ожирінням та інсулінорезистентністю виявлено також зв'язок з такими метаболічними порушеннями як тригліцеридемія та гіперурикемія. За останні роки з'являється все більше даних, які свідчать про те, що підвищений рівень сечової кислоти асоціюється з розвитком НАЖХП або її прогресуванням [2, 5, 11, 19]. В свою чергу гіперурикемія є незалежним чинником розвитку не тільки серцево-судинних захворювань [2, 3, 20], а й патологічних процесів, що включають ІР, оксидантний стрес та системне запалення [19–22]. У результаті активації пероксидного окислення ліпідів відбувається утворення більш стійких ліпідних інтермедіатів, які здатні до окисної модифікації інших біологічних структур клітини та здійснюють мембранодестабілізуючі та цитотоксичні ефекти [23, 24]. Активація процесів пероксидного окислення ліпідів, що асоціюються з НАЖХП-залежною ліпотоксичністю і також відповідає 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, перехресного зв'язування цитокератинів, активації тканинних транслугтаміназ, які стимулюють формування тілець Маллорі, сприяють хемотаксису нейтрофілів і розвитку системної запальної реакції та активному фіброгенезу [5, 11, 14, 24, 25]. Оскільки постійне підвищення рівня сечової кислоти являється причинним фактором для розвитку ряду патологічних станів та захворювань, що супроводжуються метаболічними порушеннями на сьогодні є актуальним вивчення взаємозв'язку порушення обміну сечової кислоти у пацієнтів з ожирінням та НАСГ.

3. Мета дослідження

Вивчити зміни спектрального складу жовчних кислот методом тонкошарової хроматографії у пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом.

4. Матеріали та методи дослідження

Нами було проаналізовано результати власних спостережень 84 пацієнтів з гіперурикемією у поєднанні з ожирінням та НАСГ (основна група). В групу порівняння (контрольна група) було залучено 62 пацієнта з НАСГ без гіперурикемії. Вік пацієнтів обох груп складав від 35 до 60 років. В сформованих групах для діагностики та визначення функціонального стану біліарної системи використовували загально-клінічні методи обстеження, результати проведеного багатомоментного дуоденального зондування з послідовним введенням двох стимуляторів, а також послідовне визначення спектру жовчних кислот за допомогою метода тонкошарової хроматографії. (для визначення жовчних кислот використовували хроматографічні пластини промислового виробництва «Silufol. Даний метод дозволяє одночасно досліджувати значну кількість проб, завдяки чому відтворюється динамічна картина змін співвідношень досліджуваних речовин та забезпечує досить високу роздільну здатність.

Критеріями включення були чоловіки та жінки у віці від 35–60 років, рівень ЛПВЩ не більше 2,28 ммоль/л, тригліцеридів більше 1,7 ммоль/л, (визначення проводили на гематологічному аналізаторі «Sysmex KX21N» (Японія) систолічний артеріальний тиск не більше 130 мм рт. ст, діастолічний артеріальний тиск не більше 80 мм рт. ст. або супутня гіпотензивна терапія, глюкоза крові натщесерце 5,5 ммоль/л, (за допомогою глюкозооксидазного метода визначення) рівень сечової кислоти вище 0,42 ммоль/л у чоловіків та 0,35 ммоль/л (визначення проводили на гематологічному аналізаторі «Sysmex KX21N» (Японія) у жінок, жирова дистрофія печінки та біліарний сладж за даними УЗД ОЧП, згода пацієнта на проведення обстеження та лікування.

Окремими критеріями включення пацієнтів до основної групи були: згідно рекомендацій ВООЗ, наявність збільшення індексу маси тіла (ІМТ) більше 30, абдомінальне ожиріння (окружність талії більше 80 см для жінок і 94 см для чоловіків) та підвищення рівня сечової кислоти більше 0,36 ммоль/л для жінок та 0,42 ммоль/л для чоловіків. Округність талії вимірювали у положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем реберної дуги та гребнем клубової кістки по середньоаксіялярній лінії. ІМТ обчислювався за формулою Адольфа Кетле. У дослідження не включали хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу в стадії декомпенсації, ішемічну хворобу серця (СН II-А та СН II-Б), аутоімунні захворювання, вірусні гепатити В та С, онкологічні захворювання, пацієнтів з супутньою печінковою або нирковою недостатністю, зловживання алкоголем (більше 20 на добу у перерахунок на чистий етанол для жінок та 40г на добу для чоловіків відповідно). Діагноз НАСГ встановлювався на підставі наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, аутоімунного, спадкового та медикаментозного генезу як причини цитолітичного синдрому, а також підвищення ехогенності та зниження звукопровідності

печінки за результатами ультразвукового дослідження. Супутня патологія, яка зустрічалася у пацієнтів обох груп, істотно не впливала на перебіг основного захворювання і в період спостереження не потребувала активного лікування.

Для обробки статистичних даних були використані наступні методи: проведено аналіз частотних характеристик досліджуваних параметрів з оцінкою статистичної значимості показників з прийнятим рівнем ймовірності похибки першого роду не вище 5 % ($p < 0,05$). Розрахунок середніх рівнів показників з оцінкою їх варіабельності – середня арифметична (\bar{X}), середньоквадратичне відхилення (σ), середня похибка (m). Оцінка всіх вищевказаних параметрів проводилась з прийнятим рівнем статистичної значимості не нижче 95 % ($p < 0,05$). Аналіз даних проводилась з використанням пакету статистичного аналізу Statistica 6.0.

5. Результати дослідження

Середній вік хворих основної групи склав – $47,5 \pm 3,5$ років. Серед пацієнтів основної групи переважали жінки – 48 (63,1 %). У контрольній групі середній вік складав – $48,12 \pm 3,96$ років, також переважали жінки – 23 (65,7 %). Пацієнти пред'являли скарги на швидку втомлюваність, слабкість, порушення сну, втрату здатності до тривалого розумового і фізичного напруження, відсутність апетиту, відчуття важкості у правому підребер'ї, гіркоту в роті, нудоту. Під час об'єктивного обстеження у пацієнтів основної групи виявляли збільшення розмірів печінки та чутливість при її пальпації у 43 (56,5 %), на відміну від пацієнтів контрольної групи, де вищевказані скарги пред'являли 15 (42,8 %) пацієнтів. Скарги на суглобовий синдром визначались у 39 (51,3%) пацієнтів першої групи та у 12 (34,2 %) пацієнтів другої групи, диспепсичні явища спостерігались у 53 (69,7 %) та 19 (54,2 %) відповідно ($p < 0,01$ у всіх випадках).

При біохімічному обстеженні у пацієнтів основної групи визначалось гіперурикемія, дисліпідемія, наявний синдром цитолізу та холестазу, у пацієнтів контрольної групи реєструвалась дисліпідемія, синдром цитолізу та холестазу.

Порівнюючи стан біліарної системи нами було виявлено, що за даними ультразвукового дослідження в групі пацієнтів з порушенням пуринового обміну достовірно частіше зустрічався феномен «біліарного сладжу» – у 62 (81,5 %) хворих, ніж в контрольній групі, де показник склав – 6 (17,1 %) хворих ($p < 0,001$). Поліпи жовчного міхура спостерігались з однаковою частотою в обох групах і достовірної різниці не мали ($p < 0,05$).

З метою оцінки функціонального стану біліарної системи ми проводили багатомоментне дуоденальне зондування, враховували показники тону сфинктера Одді по часу появи міхурової жовчі, час її витікання, а також її об'єм та характер. При проведенні аналізу отриманих даних дуоденального зондування у більшості обстежених основної та контрольної групи мали місце характерні зміни моторики жовчо-

видільної системи та сфінктерного апарату жовчовидних шляхів (табл. 1).

Визначення спектру жовчних кислот проводили шляхом подальшої тонкошарової хроматографії відібраних проб жовчі під час проведеного дуоденального зондування (табл. 2).

вого рефлексу спостерігалось у більшості пацієнтів – 78 особи (92,8 %), в групі з НАСГ без ознак метаболічних зрушень у – 37 пацієнтів (59,7 %). Враховуючи зниження моторно-евакуаторної функції жовчного міхура в обох групах переважав і збільшення часу витікання жовчі, в основній групі 73 (86,6 %) пацієнта, а в контрольній групі – 34 (54,8 %) пацієнта. Нормальний час витікання міхурової жовчі спостерігався у значної меншості основної групи 3 (3,6 %) пацієнта та у 13 (21 %) пацієнтів контрольної групи. Аналізуючи об'єм міхурової жовчі необхідно враховувати той факт, що він залежить від резервуарної здатності жовчного міхура та його скоротливої активності. Нами виявлено, що 63 (75 %) пацієнтів основної групи та 10 (16,2 %) пацієнтів контрольної групи він був знижений. У 15 (17,9 %) пацієнтів основної групи та 12 (19,4 %) пацієнтів контрольної групи гіпотонія жовчного міхура поєднувалась з гіпотонією сфінктера Одді. Вивчення швидкості базальної секреції жовчі в обох групах суттєво не відрізнялась, проте в основній групі показник був дещо нижчим. Зниження показника швидкості базальної секреції в основній групі мало не достовірний характер ($p > 0,05$). Також виразної різниці не було знайдено між основною та контрольною групою при вивченні фази закритого сфінктера Одді ($p > 0,05$). Визначення часу витікання міхурової жовчі показало достовірну різницю між досліджуваними групами. Так, в основній групі час витікання (68,7±6,9 хв) перевищував аналогічний показник контрольної групи (32,4±3,3 хв) в 2,1 рази ($p < 0,001$). Напруження жовчовиділення було достовірно нижчим у пацієнтів основної групи ($p < 0,001$). Це свідчило про наявність у більшості пацієнтів крім гіпотонії жовчного міхура ще й гіпомоторної дискінезії. При оцінці V фази в основному орієнтувались на показник швидкості витікання жовчі. Порівнюючи між основною та контрольною групою достовірної різниці нами виявлено не було ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Результати дуоденального зондування пацієнтів основної та контрольної групи, M±m

Фаза дуоденального зондування	Основна група (n=84)			Контрольна група (n=62)		
	T	V	H	T	V	H
I фаза – холедохова (порція А)	14,6±1,9	17,2±4,3	1,2±2,1	14,8±2,0	18,9±3,5	1,3±1,7
II фаза – закритого сфінктера Одді	5,3±1,1	–	–	5,1±1,2	–	–
III фаза – відкритого сфінктера Одді	3,2±1,1	4,2±1,2	1,3±1,2	4,6±1,1	5,7±1,3	1,2±1,1
IV фаза – міхурова жовч (порція В)	68,7±6,9	69,3±7,3	1,0±1,05	32,4±3,3	51,8±2,7	1,6±0,8
V фаза – печінкова (порція С)	38,6±2,3	46,3±4,2	1,2±1,8	36,7±2,7	51,3±4,8	1,4±1,7

Примітки: T – час виділення жовчі (хв); V – об'єм виділення жовчі (мл); H – напруження секреції жовчі (хв/мл)

Таблиця 2

Розподіл спектру жовчних кислот міхурової жовчі у пацієнтів з порушенням обміну пуринів в поєднанні з НАСГ та ожирінням та у пацієнтів з НАСГ без ознак метаболічного синдрому, мг %

Показник	Пацієнти з ГУ+/- НАСГ+ОЖ (n=84)	Пацієнти з НАСГ без МС (n=62)	Практично здорові (n=20)
Холева (ХК)	49,2±4,3**	6,8±1,7*	16,8±4,1
Дезоксиколева (ДХК)	55,7±6,8**	33,4±4,4*	21,1±3,4
Глікохолева (ГХК)	255,5±18,8***	178,9±8,6**	347,5±13,9
Таурохолева (ТХК)	54,8±3,9**	165,7±8,6**	115,8±6,7
Таурохенодезоксиколева+тауродезоксиколева (ТХДХК + ТДХК)	53,7±5,5**	69,1±6,6*	81,3± 5,8
Глікохенодезоксиколева+глікодезоксиколеви (ГХДХК + ГДХК)	328,7±32,9***	392,4±11,5**	436,9±9,2

Примітки: * – різниця статистично значуща $p < 0,05$; ** – різниця статистично значуща $p < 0,001$; *** – різниця статистично значуща $p < 0,01$

6. Обговорення отриманих результатів

Проводячи аналіз отриманих даних дуоденального зондування нами було виявлено, що час закритого сфінктера Одді і в основній і контрольній групі істотно не відрізнявся, переважали нормальні референтні показники. Збільшення часу закритого сфінктера Одді спостерігалось у 6 (7,1 %) пацієнтів основної групи та 8 (12,9 %) пацієнтів контрольної групи, уповільнення часу у 15 (17,9 %) та 12 (19,4 %) пацієнтів відповідно. Одним з важливих показників, що свідчить про моторику жовчного міхура є час появи міхурової жовчі. В обох групах серед пацієнтів переважав знижений міхуровий рефлекс. В групі з порушенням обміну сечової кислоти зниження міхуро-

Як видно з табл. 2 в середньому об'єм міхурової жовчі в групі пацієнтів з гіперурикемією склав 69,3±7,3 мл і перевищував у 1,4 рази об'єм міхурової жовчі у пацієнтів контрольної групи 51,8±2,7мл ($p < 0,05$). Час витікання міхурової жовчі був збільшений в обох групах, але достовірно більшим був в основній групі і складав 68,7±6,9 хв проти 32,4±3,3 хв контрольної групи ($p < 0,001$). Напруження жовчовиділення було меншим в основній групі –1,0±1,05 мл/хв, в контрольній –1,6±0,8 мл/хв ($p < 0,001$). Дані результати свідчать про те, що в обох групах є зниження здатності жовчного міхура до скорочення, але в групі пацієнтів з гіперурикемією дані зміни більш виражені.

Таким чином дані фракційного дуоденально-го зондування та їх статистичний аналіз показав, що у пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з НАСГ та ожирінням має місце порушення моторики жовчного міхура за гіпотонічним типом. У окремих пацієнтів дані порушення супроводжувались гіпотонією сфінктера Одді. Порушення моторики жовчного міхура супроводжується змінами колоїдної стабільності жовчі, що в свою чергу може призводити до холелітіазу у даної категорії пацієнтів.

Вміст жовчних кислот є високочутливим тестом для виявлення ранніх порушень ураження печінки, оскільки порушення спектру жовчних кислот може спостерігатись ще до змін біохімічних показників, що свідчать про функціональний стан печінки. Таким чином, визначення вмісту жовчних кислот дає цінну інформацію про функціональний стан гепатоцитів і в певній мірі залежить від патологічного процесу що відбувається в печінці при НАСГ. Результати проведеної тонкошарової хроматографії показали, що у обстежених пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з НАСГ та ожирінням було відмічено вірогідне підвищення у міхуровій жовчі рівня холевої кислоти в 2,9 рази ($p < 0,001$) та дезоксихолевої кислоти в 2,6 рази ($p < 0,001$). Нами відмічалось зниження таурохолевої кислоти в міхуровій жовчі у 1,4 рази ($p < 0,001$), а зниження глікохолевої кислоти було в 2,1 рази ($p < 0,01$). Ми відмічали зростання показника суміші таурохенодезоксихолеваої та тауродезоксихолевої кислоти в 1,5 рази ($p < 0,05$), а також глікохенодезоксихолевої з глікодезоксихолевою кислотою в 1,3 рази ($p < 0,01$). Збільшенню кількості холевої кислоти сприяє частковий ресинтез дезоксихолевої кислоти в холеву, що відбувається в печінці. Але при цьому спостерігається підвищення вторинної жовчної кислоти, а саме-дезоксихолевої. Відомо, що дезоксихолева кислота утворюється в кишечнику з холевої кислоти. Концентрація цієї кислоти у пацієнтів з порушенням обміну сечової кислоти в поєднанні з НАСГ та ожирінням зростає за рахунок зниженої моторної функції жовчного міхура, що в свою чергу призводить до збільшеного викиду холевої кислоти в кишечник у зв'язку з синтезом останньої в печінці.

Аналіз спектру жовчних кислот у пацієнтів з НАСГ без ознак метаболічного синдрому показав, що у пацієнтів відмічається достовірне зниження холевої кислоти в 2,4 рази ($p < 0,05$), підвищення дезоксихолевої кислоти 1,6 рази ($p < 0,05$). Аналізуючи кон'юговані жовчні кислоти виявлено, що кон'югована холева кислота з таурином у данної категорії пацієнтів підвищена у 1,4 рази ($p < 0,001$), а холева кислота кон'югована з гліцином, навпаки, знижена у 1,9 разів ($p < 0,001$). Також відмічали зростання показника суміші таурохенодезоксихолеваої та тауродезоксихолевої кислоти в 1,2 рази ($p < 0,05$), а також глікохенодезоксихолевої з глікодезоксихолевою кислотою в 1,2 рази ($p < 0,001$). Це може бути обумовленим порушенням синтетичної та секреторної функції печінки у пацієнтів з НАСГ. Визначення співвідношення тауринових кон'югатів з преципітуючими компонентами жовчі показало, що

найбільший коефіцієнт літогенності був у пацієнтів першої групи, що ймовірно обумовлено підвищеним рівнем сечової кислоти.

7. Висновки

Таким чином у ході виконання дослідження шляхом проведення комплексної порівняльної оцінки клінічних, біохімічних даних та інструментальних методів обстеження було виявлено:

1. У хворих з порушенням обміну сечової кислоти у більшому відсотку випадків (на 64 %) зустрічається біліарний сладж ($p < 0,001$), а також виявлено порушення моторики жовчного міхура за гіпотонічним типом.

2. Вивчення спектру жовчних кислот шляхом проведення тонкошарової хроматографії показав дисбаланс між основними жовчними кислотами у пацієнтів з гіперурикемією в поєднанні з ожирінням та неалкогольним стеатогепатитом, а саме підвищення холевої ($p < 0,001$) та дезоксихолевої кислот ($p < 0,001$) зниження таурохолевої ($p < 0,001$) та глікохолевої кислоти ($p < 0,01$), зростання показника суміші таурохенодезоксихолеваої та тауродезоксихолевої кислоти ($p < 0,05$) і глікохенодезоксихолевої з глікодезоксихолевою кислоти ($p < 0,01$).

3. Дисбаланс вмісту основних жовчних кислот залежить від рівня сечової кислоти і свідчить про дестабілізацію колоїдних властивостей жовчі і тим самим свідчить про підвищений ризик утворення жовчних каменів.

В результаті отриманих даних дослідження можна зробити висновок, що у хворих з порушенням обміну сечової кислоти (нааявною гіперурикемією) наявні зміни в хімічному складі жовчі, порушується синтез жовчних кислот в печінці.

Література

1. Поворознюк, В. В. Гіперурикемія та метаболічний синдром [Текст] / В. В. Поворознюк, Г. С. Дубецька // «Боль. Суставы. Позвоночник». – 2011. – № 4. – С. 47–54.
2. Lippi, G. Relationship between uric acid, hyperglycemia and hypertriglyceridemia in general population [Text] / G. Lippi, M. Montagnana, G. Targher, G. L. Salvagno, G. C. Guidi // *Biochemia Medica*. – 2008. – Vol. 18, Issue 2. – P. 37–41. doi: 10.11613/bm.2008.005
3. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease [Text] / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Oh // *Mayo Clin Proc*. – 1980. – Vol. 55. – P. 434–438.
4. Pasalic, D. Uric acid as one of the important factors in multifactorial disorders – facts and controversies [Text] / D. Pasalic, N. Marinkovic, L. Feher-Turkovic // *Biochemia Medica*. – 2012. – Vol. 22, Issue 1. – P. 63–75. doi: 10.11613/bm.2012.007
5. Billiet, L. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome [Text] / L. Billiet, S. Doaty, J. D. Katz, M. T. Velasquez // *ISRN Rheumatology*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7. doi: 10.1155/2014/852954
6. Adams, L. A. Nonalcoholic fatty liver disease [Text] / L. A. Adams // *Canadian Medical Association Journal*. – 2005. – Vol. 172, Issue 7. – P. 899–905. doi: 10.1503/cmaj.045232

7. Smith, B. W. Non-alcoholic fatty liver disease [Text] / B. W. Smith, L. A. Adams // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2011. – Vol. 48, Issue 3. – P. 97–113. doi: 10.3109/10408363.2011.596521
8. Кобалава, Ж. Д. Метаболический синдром: принципы лечения [Текст] / Ж. Д. Кобалава, В. В. Толкачева // *РМЖ*. – 2005. – № 13 (7). – С. 451–458.
9. Tsushima, Y. Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity [Text] / Y. Tsushima, H. Nishizawa, Y. Tochino, H. Nakatsuji, R. Sekimoto, H. Nagao et. al. // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, Issue 38. – P. 27138–27149. doi: 10.1074/jbc.m113.485094
10. Yoo, T. W. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome [Text] / T. W. Yoo, K. C. Sung, H. S. Shin, B. J. Kim, B. S. Kim, J. H. Kang et. al // *Circulation Journal*. – 2005. – Vol. 69, Issue 8. – P. 928–933. doi: 10.1253/circj.69.928
11. Catalá, A. High resistance to lipid peroxidation of bird heart mitochondria and microsomes: Effects of mass and maximum lifespan [Text] / A. M. Gutiérrez, G. R. Reboredo, S. M. Mosca, A. Catalá // *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*. – 2009. – Vol. 154, Issue 3. – P. 409–416. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.07.019
12. Baran, B. Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? [Text] / B. Baran // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, Issue 39. – P. 14219. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14219
13. Соломенцева, Т. А. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития, диагностика, лечение [Текст] / Т. А. Соломенцева // *Сучасна гастроентерологія*. – 2004. – № 6 (20). – С. 25–29.
14. Павлов, Ч. С. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении броза печени [Текст] / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колонопроктол.* – 2005. – № 2. – С. 13–20.
15. Kang, D.-H. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant [Text] / D.-H. Kang, S.-K. Ha // *Electrolytes & Blood Pressure*. – 2014. – Vol. 12, Issue 1. – P. 1. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1
16. Степанов, Ю. М. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний [Текст] / Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 3 (29). – С. 4–7.
17. Özgür, P. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease [Text] / P. Özgür, B. Hüseyin, Ç. Ferhat, K. Hüseyin, D. B. Nuri // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2013. – Vol. 5, Issue 1. – P. 33–39. doi: 10.4274/jcrpe.825
18. Polimeni, L. Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis [Text] / L. Polimeni // *World J Hepatol*. – 2015. – Vol. 7, Issue 10. – P. 1325. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1325
19. Choi, Y. J. Uric acid induced fat accumulation via an induction of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocyte [Text] / Y.-J. Choi, H.-S. Shin, H. S. Choi, J.-W. Park, I. Jo, E.-S. Oh et. al // *Laboratory Investigation*. – 2014. – Vol. 94, Issue 10. – P. 1114–1125. doi: 10.1038/labinvest.2014.98
20. Kushiyama, A. Linking uric acid metabolism to diabetic complications [Text] / A. Kushiyama // *World Journal of Diabetes*. – 2014. – Vol. 5, Issue 6. – P. 787. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.787
21. Patterson, R. A. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid [Text] / R. A. Patterson // *The Journal of Lipid Research*. – 2002. – Vol. 44, Issue 3. – P. 512–521. doi: 10.1194/jlr.m200407-jlr200
22. Otsuki, M. Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome [Text] / M. Otsuki, T. Kitamura, K. Goya, H. Saito, M. Mukai, S. Kasayama et. al. // *Endocrine Journal*. – 2011. – Vol. 58, Issue 5. – P. 363–367. doi: 10.1507/endocrj.k10e-319
23. Firneisz, G. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? [Text] / G. Firneisz // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20, Issue 27. – P. 9072–9089.
24. Ryu, S. Serum uric acid levels predict incident non-alcoholic fatty liver disease in healthy Korean men [Text] / S. Ryu, Y. Chang, S.-G. Kim, J. Cho, E. Guallar // *Metabolism*. – 2011. – Vol. 60, Issue 6. – P. 860–866. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005
25. Beuers, U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis [Text] / U. Beuers // *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. – 2006. – Vol. 3, Issue 6. – P. 318–328. doi: 10.1038/nccpgasthep0521

References

from Adipose Tissue and Its Increase in Obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 288 (38), 27138–27149. doi: 10.1074/jbc.m113.485094

10. Yoo, T. W., Sung, K. C., Shin, H. S., Kim, B. J., Kim, B. S., Kang, J. H. et al (2005). Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Circulation Journal*, 69 (8), 928–933. doi: 10.1253/circj.69.928

11. Gutiérrez, A. M., Reboredo, G. R., Mosca, S. M., Catalá, A. (2009). High resistance to lipid peroxidation of bird heart mitochondria and microsomes: Effects of mass and maximum lifespan. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 154 (3), 409–416. doi: 10.1016/j.cbpa.2009.07.019

12. Baran, B. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease: What has changed in the treatment since the beginning? *World Journal of Gastroenterology*, 20 (39), 14219. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14219

13. Solomentseva, T. A. (2004). Nonalcoholic steatohepatitis: mechanism of development, diagnosis, treatment. *Suchasna gastroenterologija*, 6 (20), 25–29.

14. Pavlov, Ch. S., Shylpekova, U. O., Zolotarevskyi, V. B. (2005). Sovremennue predstavleniya o patogeneze, diagnostike i lecheniu fibroza pecheni. *Ros.gurnal hepatologii*, 2, 13–20.

15. Kang, D.-H., Ha, S.-K. (2014). Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolytes & Blood Pressure*, 12 (1), 1. doi: 10.5049/ebp.2014.12.1.1

16. Stepanov, U. M. (2006). Klinicheskie osobennosti techenia nealkogolnogo steatogepatita v zavisimosti ot soputstvuyushix zabollevaniy. *Suchasna gastroenterologiya*, 3 (29), 4–7.

17. Özgür, P., Hüseyin, B., Ferhat, Ç., Hüseyin, K., Nuri, D. B. (2013). Association Between Insulin Resistance and Oxidative Stress Parameters in Obese Adolescents with Non-Alcoholic

Fatty Liver Disease. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 5 (1), 33–39. doi: 10.4274/jcrpe.825

18. Polimeni, L. (2015). Oxidative stress: New insights on the association of non-alcoholic fatty liver disease and atherosclerosis. *World Journal of Hepatology*, 7 (10), 1325. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1325

19. Choi, Y.-J., Shin, H.-S., Choi, H. S., Park, J.-W., Jo, I., Oh, E.-S. et al (2014). Uric acid induces fat accumulation via generation of endoplasmic reticulum stress and SREBP-1c activation in hepatocytes. *Laboratory Investigation*, 94 (10), 1114–1125. doi: 10.1038/labinvest.2014.98

20. Kushiyama, A. (2014). Linking uric acid metabolism to diabetic complications. *World Journal of Diabetes*, 5 (6), 787. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.787

21. Patterson, R. A. (2002). Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *The Journal of Lipid Research*, 44 (3), 512–521. doi: 10.1194/jlr.m200407-jlr200

22. Otsuki, M., Kitamura, T., Goya, K., Saito, H., Mukai, M., Kasayama, S. et al (2011). Association of urine acidification with visceral obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine Journal*, 58 (5), 363–367. doi: 10.1507/endocrj.k10e-319

23. Firneisz G. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: The liver disease of our age? *World J Gastroenterol*, 20 (27), 9072–9089.

24. Ryu, S., Chang, Y., Kim, S.-G., Cho, J., Guallar, E. (2011). Serum uric acid levels predict incident nonalcoholic fatty liver disease in healthy Korean men. *Metabolism*, 60 (6), 860–866. doi: 10.1016/j.metabol.2010.08.005

25. Beuers, U. (2006). Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3 (6), 318–328. doi: 10.1038/ncpgasthep0521

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Свінціцький А. С.
Дата надходження рукопису 17.09.2015*

Барабанчик Олена Володимирівна, аспірант, кафедра внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601
E-mail: vrachst@bigmir.net

УДК 616.89-008.13-036.17-085

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.52156

ПРЕДИКТОРИ ВАЖКОГО СТАНУ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

© К. Ю. Бєлка

*Перспективне обсерваційне дослідження предикторів важкого стану відміни алкоголю (СВА) включило 336 госпіталізованих пацієнтів. Достовірними предикторами розвитку важкого стану відміни алкоголю були попередні СВА в анамнезі або судоми пов'язані зі СВА, вживання інших психоактивних речовин, тахікардія більше 110 уд./хв., тромбоцитопенія менше 100*10³ тк/л, цироз печінки кл. В та С за Чайлд-Пью*

Ключові слова: стан відміни алкоголю, фактори ризику, предиктори, інтенсивна терапія, зловживання алкоголем

The objective of this study was to develop a prediction model for severe alcohol withdrawal syndrome (AWS) in hospitalized AWS patients.