

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

ДИСМЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ – 3 метою вивчення дисметаболических порушень у 120 хворих на первинну подагру вивчено стан ліпідного обміну та підтверджено діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки методом ультразвукової еластографії хвиль зсуву (ЕХЗ). Встановлено, що у хворих на подагру має місце підвищення в сироватці крові вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності та зниження ліпопротеїнів високої щільності. Також серед пацієнтів з діагнозом неалкогольної жирової хвороби печінки виявлено більш глибокі дисліпідемії, які мали тенденцію до прогресування із збільшенням віку хворих, а також констатовано достовірно вищий показник коефіцієнта атерогенності.

ДИСМЕТАБОЛІЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ – С целью изучения дисметаболических нарушений у 120 больных на первичную подагру изучено состояние липидного обмена и подтвержден диагноз неалкогольной жировой болезни печени методом ультразвуковой эластографии сдвиговой волны (ЭСВ). Установлено, что у больных подагрой имеет место повышение в сыворотке крови содержания общего холестерина, триацилглицеролов, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности и снижение липопротеинов высокой плотности. Также среди пациентов с диагнозом неалкогольной жировой болезни печени выявлено более глубокие дислипидемии, которые имели тенденцию к прогрессированию с увеличением возраста больных, а также констатировано достоверно более высокий показатель коэффициента атерогенности.

DISMETABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH GOUT COMBINED WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE – Lipid metabolism was studied in 120 patients with gout. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease was confirmed by shear wave elastography (SWE). Patients with gout had increased the levels of total cholesterol, triacylglycerol, LDL cholesterol and very low density lipoproteins and decrease HDL. Also, among patients with non-alcoholic fatty liver disease revealed deeper dyslipidemia, which tended to progression with increasing age of patients, and also stated significantly higher rate of atherogenic factor.

Ключові слова: подагра, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Ключевые слова: подагра, неалкогольная жировая болезнь печени.

Key words: gout, nonalcoholic fatty liver disease.

ВСТУП У багаточисельних дослідженнях доведено, що збільшення рівня сечової кислоти, як продукту метаболізму пуринів у людському організмі [1], може спричинити виникнення цукрового діабету 2 типу, ожиріння, гіпертонічної хвороби та метаболічного синдрому [2]. Відомо також, що гіперурикемію (ГУ) вважають одним із факторів ризику виникнення кардіоваскулярної патології [3], що є однією з головних причин смертності серед хворих із НАЖХП [4]. Ряд науковців стверджує, що за умови наявності метаболічного синдрому, при якому також визначається гіперурикемія, мають місце дисме-

таболічні зміни, а також порушення функції печінки [5]. Причому встановлені кореляційні зв'язки між показниками ліпідного профілю, функціональним станом печінки та рівнем сечової кислоти [6]. Констатовано взаємозв'язки між підвищеним рівнем сечової кислоти та зростанням концентрації триацилгліцеролів серед пацієнтів із стеатозом печінки [7].

Метою дослідження було вивчити дисметаболическі порушення у пацієнтів із подагрою в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Для реалізації мети обстежено 120 хворих на первинну подагру. Діагноз подагри верифіковано згідно з наказом МОЗ України від 12.10.2006 р. № 676. Діагноз НАЖХП формували відповідно до класифікації МКХ-10 (К 76.0. Жирова дегенерація печінки).

Поряд із ультразвуковим дослідженням гепатобіліарної системи, що вважається чутливим та специфічним методом діагностики жирової дистрофії (чутливість та специфічність цього методу дорівнює відповідно 89 та 93 %), для кращої візуалізації змін у печінковій паренхімі проводили також ультразвукову еластографію хвиль зсуву (ЕХЗ), для проведення якої використовували апарат “Ultima PA” (фірма “Радмир” ДП АТНДІРІ, Харків) [8]. Окрім інструментального підтвердження жирової хвороби печінки, діагноз НАЖХП базувався на відсутності тих факторів, що можуть сприяти її розвитку, зокрема наявність в анамнезі чи на момент включення у дослідження в обстежуваних пацієнтів хронічних вірусних гепатитів В і С, використання препаратів із гепатотоксичною дією протягом останніх 6 місяців з будь-якою метою, наявність онкологічних та інфекційних захворювань, алкогольне ураження печінки (верифіковано діагноз алкогольного захворювання печінки, або встановлено щоденне вживання алкоголю у високих дозах (≥ 40 г етанолу для чоловіків)).

Концентрацію загального холестеролу (ЗХС) та його фракцій: холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і триацилгліцеролів (ТГ) визначали ферментативним методом, вміст холестеролу в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) за співвідношенням ТГ/2,22. Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ$.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTICA, а також програм SPSS 17.0. Розбіжність між показниками вважали достовірною, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95 % ($p < 0,05$).

У ході дослідження усіх хворих поділили на дві групи, зокрема без ураження печінки (перша група), до якої увійшло 52 (43,3 %) хворих, та з НАЖХП (друга група), відповідно 68 (56,7 %) осіб. Всю групу обстежених склали чоловіки (100 %) віком від 24 до 78 років. Серед яких молодого віку – 12,6 %, середнього віку – 39,0 %, похилого віку – 11,0 %, старечого віку – 3,3 % осіб. Потрібно зауважити, що більшість обстежених ($n=94$) належала до осіб працездатного віку (хворі молодого та середнього віку).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Віковий поділ пацієнтів свідчить, що в обох групах

обстежуваних переважно були особи середнього віку, однак у пацієнтів із НАЖХП спостерігали меншу кількість хворих молодого віку (7,4 %), більший відсоток похилого віку (20,6 %) та 8,8 % пацієнтів старечого віку, чого не було серед осіб без ураження печінки. Також потрібно відзначити, що збереження професійної дієздатності є важливим фактором перебігу будь-якого захворювання. Втрата професійної дієздатності в 1,7 раза переважала серед хворих із НАЖХП.

Під час аналізу показників ліпідного обміну серед двох груп пацієнтів виявлено суттєві зміни ліпідограми (табл. 1). Поряд із тим слід зазначити, що встановлено підвищення рівня загального холестеролу в 1,25 та коефіцієнта атерогенності в 1,79 раза у пацієнтів із НАЖХП.

Встановлено достовірне підвищення рівня ЛПНЩ в 1,78 та триацилгліцеролів у 1,81 раза серед пацієнтів з ураженою печінкою на фоні зниженого вмісту в 1,30 раза ЛПВЩ.

Проведений аналіз змін ліпідограми у різних вікових категоріях (табл. 2) показав, що рівень загального холестеролу в групі пацієнтів без ураження печінки у межах норми виявлено лише в двох вікових категоріях, що охопив діапазон 18–59 років, та збільшився в 1,25 раза серед осіб похилого віку. За умови НАЖХП цей показник зріс у 1,14 раза. Достовірне збільшення концентрації в плазмі крові ТГ, ЗХ ЛПНЩ та ЗХ ЛПДНЩ констатовано в обох досліджуваних когортах пацієнтів із зростанням віку хворих. Зокрема, серед хворих без ураження печінки триацилгліцерол зріс у 1,2 раза, ЗХ ЛПНЩ – в 1,08 та ЗХ ЛПДНЩ – в 1,2 рази. Серед пацієнтів із НАЖХП спостерігали іншу динаміку зростання вищезгаданих показників, що проявилось збільшенням триацилгліцеролу в 1,42 раза, ЗХ ЛПНЩ – в 1,14 та ЗХ ЛПДНЩ – у 1,4 раза.

Нормальні значення ЗХ ЛПВЩ серед хворих без ураження печінки виявлено в усіх вікових категоріях, зниження цього показника з віком у 1,22 раза встановлено серед хворих із НАЖХП. Зростання КА виявлено в обох групах обстежуваних із зростанням віку пацієнтів. Серед хворих без ураження печінки КА зріс у 1,53 раза, серед осіб із НАЖХП – в 1,48 раза.

Характерною ознакою, що простежується між такими показниками, як загальний холестерол, тригліцерол, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та КА є те, що серед хворих із супутньою патологією печінки їхні значення є достовірно вищими, порівняно з категорією пацієнтів без її ураження, та суттєво підвищуються із збільшенням віку обстежуваних. Відмінні результати, отримані при вивченні динаміки ЛПВЩ, котрі, у свою чергу, навпаки, із збільшенням віку хворих мали тенденцію до зниження. Слід зазначити, що при ураженні печінки КА був в 1,9 раза вищий серед пацієнтів молодого віку, у 1,5 раза серед осіб середнього та в 1,84 раза серед пацієнтів похилого віку.

Аналіз рівня сечової кислоти демонстрував достовірне зростання цього показника в усіх вікових категоріях у обох групах обстежуваних, виключенням стала категорія молодих осіб без супутнього ураження печінки, серед яких виявлено нормальні її значення. Поряд із тим встановлено достовірно вищі рівні ГУ і глюкоземії у пацієнтів із супутньою НАЖХП. Також слід констатувати недосягання пацієнтами цільового рівня лікування у двох когортах хворих, що, у свою чергу, свідчить про неадекватні дози гіпоурікемічних препаратів (табл. 3).

Встановлено, що лише у 17 % хворих були визначені цільові рівні сечової кислоти, причому більшість із них не мала супутнього ураження печінки.

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну

Показник	Перша група (n=52)	Друга група (n=68)	Норма (n=20)
Холестерол, ммоль/л	4,97±0,13*	6,23±1,14	3,83±0,25**, ^
Триацилгліцерол, ммоль/л	1,54±0,06*	2,79±0,07	1,12±0,15**, ^
ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,03*	0,94±0,02	1,1±0,04**, ^
ЛПНЩ, ммоль/л	2,04±0,04*	3,63±0,07	2,11±0,2**, ^
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,69±0,03*	1,26±0,03	0,50±0,04**, ^
КА	3,21±0,17*	5,73±0,18	2,34±0,26**, ^

Примітки: 1) * – вірогідність різниці показників між першою та другою групами хворих (p<0,05);

2) ** – між нормою та першою групою обстеження;

3) ^ – між нормою та другою групою обстеження.

Таблиця 2. Ліпідний обмін серед хворих на подагру різних вікових груп

Показник	Холестерол, ммоль/л	Триацилгліцерол, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л	ЛПДНЩ, ммоль/л	КА
18–45, роки						
Перша група	4,47±0,16	1,33±0,04	1,33±0,04	2,06±0,07	0,60±0,02	2,41±0,16
Друга група	5,85±0,31	2,16±0,04	1,05±0,04	3,34±0,10	0,97±0,06	4,58±0,52
p ₁	0,01	<0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01
46–59, роки						
Перша група	5,16±0,18	1,66±0,08	1,17±0,05	2,0±0,53	0,75±0,03	3,63±0,25
Друга група	6,09±0,18	2,71±0,08	0,96±0,02	3,53±0,09	1,22±0,03	5,43±0,21
p ₂	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
60–74, роки						
Перша група	5,59±0,36	1,61±0,26	1,20±0,04	2,22±0,12	0,72±0,12	3,69±0,39
Друга група	6,65±0,27	3,02±0,13	0,86±0,03	3,81±0,15	1,36±0,06	6,78±0,37
p ₃	0,04	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: 1) p₁ – вірогідність різниці показників між першою та другою групами хворих у віковій категорії 18–45 років;

2) p₂ – вірогідність різниці показників між першою та другою групами хворих у віковій категорії 46–59 років;

3) p₃ – вірогідність різниці показників між першою та другою групами хворих у віковій категорії 60–74 років.

Таблиця 3. Показники рівнів сечової кислоти та глюкози у пацієнтів різних вікових груп

Показник	Вік хворих, роки					
	18–45 (n=23)		46–59 (n=71)		60–74 (n=20)	
	перша група	друга група	перша група	друга група	перша група	друга група
Сечова кислота, ммоль/л	0,34±0,01*	0,75±0,02	0,46±0,02*	0,73±0,01	0,42±0,02*	8,51±1,01
Глюкоза, ммоль/л	4,69±0,16*	6,71±1,45	6,01±0,38*	8,26±0,47	0,75±0,02	9,77±0,73

Примітка. * – вірогідність різниці показників між першою та другою групами хворих ($p < 0,05$).

Наявність у хворих супутньої патології, зокрема НАЖХП, значно обтяжує перебіг подагри, створює підґрунтя як для розвитку дисметаболических процесів, так і порушення ліпідного профілю крові. Характерним також є достовірно вищий рівень глюкози крові, що перевищує такий серед хворих без ураження печінки.

ВИСНОВКИ 1. У хворих на подагру виявлено підвищення в сироватці крові вмісту загального холестеролу, триацилгліцеролів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА і зниження ХС ЛПВЩ, причому серед пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки виявлено більш суттєві ($p < 0,05$) зміни ліпідограми, що мали тенденцію до прогресування із збільшенням віку хворих.

У хворих на подагру констатовані гіперурикемія та глюкоземія в сироватці крові, що зростали із віком пацієнтів та були значно вищими серед хворих з неалкогольною хворобою печінки.

Перспективи подальших досліджень Враховуючи наявність дисметаболических порушень у хворих на подагру, особливо серед хворих із супутньою неалкогольною жировою хворобою печінки, необхідним є подальше вивчення патогенетичних аспектів їх виникнення та вирішення питання раціональної фармакотерапії з метою попередження виникнення кардіоваскулярних катастроф.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gustafsson D. The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality / D. Gustafsson, R. Unwin // *BMC Nephrol.* – 2013. – 14:164.

2. Hyperuricaemia: more than just a cause of gout? / N. Katsiki, A. Karagiannis, V. G. Athyros [et al.] // *J Cardiovasc Med.* – 2013. – 14:397. – P. 402.

3. Sharma N. Prevalence of Hyperuricemia and Relation of Serum Uric Acid with Diabetic Risk Factors / N. Sharma, R. Rathore, A. Bidwai // *International Journal of Advanced Research.* – 2015. – Vol. 3, № 5. – P. 289–296.

4. Sung K. C. Fatty liver, insulin resistance, and features of metabolic syndrome: relationships with coronary artery calcium in 10,153 people / K. C. Sung, S. H., Wild, H. J. Kwag // *Diabetes Care.* – 2012. – Vol. 35. – P. 2359–2364.

5. Katsiki N. Metabolic Syndrome and Non-Cardiac Vascular Diseases: An Update from Human Studies / N. Katsiki, G. Athyros, P. Asterios, D. Mikhailidis // *Current Pharmaceutical Design.* – 2014. – Vol. 20, № 31. – P. 4944–4952.

6. Stelmach M. J. Blood lipid profile and BMI-Z -score in adolescents with hyperuricemia / M. J. Stelmach, N. Wasilewska, L. I. Wicklund-Liland, A. Wasilewska // *Irish Journal of Medical Science.* – 2015. – Vol. 184, № 2. – P. 463–468.

7. Relation of Uric Acid to Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Triglycerides, and High-Density Lipoprotein Cholesterol and to Hepatic Steatosis / T. Keenan, M. J. Blaha, K. Nasir [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – № 110(12). – P. 1787–1792.

8. Діагностична ефективність нового ультразвукового методу оцінки жорсткості печінки — еластографія хвилі зсуву в тварин з експериментальним ожирінням / П. М. Боднар, О. Б. Динник, Г. П. Михальчишин [та ін.] // *Доповіді НАН України.* – 2013. – № 4. – С. 159–166.

Отримано 03.06.15