

Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме

И.Ю. Пирогова^{✉1,2}, С.В. Яковлева¹, Т.В. Неуймина¹, С.П. Синицын², В.С. Чулков²

¹ООО «Медицинский центр "Лотос"», Челябинск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Аннотация

Цель. Изучить влияние терапии Урсосаном на инсулинорезистентность и дислипидемию, стадию стеатоза и фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне ожирения и метаболического синдрома.

Материалы и методы. В исследование включены 70 пациентов (мужчин 36), средний возраст (медиана – Ме) 45,6 года, с НАЖБП на фоне избыточной массы тела (индекс массы тела более 30 кг/м²; Ме=32) с синдромом цитолита 1,5 нормы и более и/или фиброзом печени и стеатозом печени I стадии и выше (фиброскан FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP). Определены стигмы липидного спектра, инсулинорезистентности, воспаления. Всем пациентам на 24 недели назначена диета с ежедневными аэробными нагрузками, пациентам основной группы (n=50) дополнительно назначен Урсосан 15 мг/кг в сутки.

Результаты. В обеих группах отмечено снижение индекса массы тела (-4,9% в основной группе и -4,8% в группе сравнения). Выявлены снижение Ме аланинаминотрансферазы на -24% ($p<0,001$) в 1-й группе и -11% ($p<0,05$) – во 2-й; аспартатаминотрансферазы – на -32% ($p<0,001$) и -13% ($p<0,05$) соответственно; γ -глутамилтранспептидазы – -33% ($p<0,001$) и -22% ($p<0,05$); гликированного гемоглобина – -17% ($p<0,05$) и -10% ($p>0,05$); НОМА-индекса – -15% ($p<0,04$) и -7% ($p=0,1$); общего холестерина – -12% ($p<0,05$) и -5% ($p=0,15$); триглицеридов – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов низкой плотности – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов высокой плотности – +28% ($p<0,05$) и +5% ($p=0,7$); стеатоза печени (dB/m²) – -26% ($p<0,01$) и -7% ($p<0,05$) соответственно; снижение на 1 стадию (Metavir) фиброза печени – у 40% пациентов 1-й группы.

Заключение. Применение Урсосана у пациентов с НАЖБП на фоне ожирения и метаболического синдрома в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 24 нед на фоне диеты и аэробных нагрузок позволяет достоверно снизить стигмы воспаления, инсулинорезистентности и дислипидемии, стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией.

Ключевые слова: Урсосан, стеатоз печени, фиброз печени, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, сравнительное исследование «СФЕРА-2», метаболический синдром.

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и др. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365

Original Article

Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome

Irina Yu. Pirogova^{✉1,2}, Sofia V. Yakovleva¹, Tatyana V. Neuimina¹, Sergey P. Sinitsyn², Vasily S. Chulkov²

¹Medical Center "Lotos", Chelyabinsk, Russia;

²South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Abstract

Aim. To study the effect of therapy on Ursosan that insulinoreisistense and dyslipidemia, the stage of liver steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) obesity and metabolic syndrome against the background of life style modification.

Materials and methods. The study included 70 patients (36 men), mean age – median (Me)=45,6 with NAFLD on the background of overweight – Body Mass Index >30 kg/m² (Me=32) with the syndrome of cytolysis >2 norms and/or liver fibrosis and liver steatosis ≥1 stage (FibroScan 502 TOUCH with ultrasonic sensor for fat patients and software CAP). The stigma of the lipid spectrum, insulinoreisistense, inflammation. All patients were prescribed a diet combined with daily aerobic activity for 24 weeks, and patients of the main group (n=50) were additionally prescribed Ursosan in daily dose 15 mg/kg.

Results. Both groups showed a decrease in Body Mass Index (-4.9% in the main group and -4.8% in the comparison group). Revealed a decrease in Me alanine transaminase by -24% ($p<0,001$) of group 1 and -11% ($p<0,05$) of group 2; a decrease in aspartate transaminase by -32% ($p<0,001$) and -13% ($p<0,05$), respectively; gamma-glutamyltransferase – -33% ($p<0,001$) and -22% ($p<0,05$), respectively; glycated hemoglobin -17% ($p<0,05$) and -10% ($p>0,05$), respectively; HOMA-index -15% ($p<0,04$) and -7% ($p=0,1$); total cholesterol -12% ($p<0,05$) and -5% ($p=0,15$); triglycerides -21% ($p<0,05$) and -9% ($p>0,05$); low-density lipoprotein – -21% ($p<0,05$) and -9% ($p>0,05$); high-density lipoprotein – +28% ($p<0,05$) and +5% ($p=0,7$); liver steatosis (DV/m²) – -26% ($p<0,01$) and -7% ($p<0,05$); liver fibrosis reduction by stage 1 (METAVIR) in 40% of patients of group 1.

Conclusion. The use of Ursosan 15 mg/kg/day in patient with NAFLD, obesity and metabolic syndrome against the background of diet and exercise therapy can significantly reduce the stigma of inflammation, insulin resistance and dyslipidemia, liver steatosis compared with non-drug therapy.

Key words: Ursosan, liver steatosis, liver fibrosis, insulin resistance, dyslipidemia, obesity, comparative study "SFERA-2", metabolic syndrome.

For citation: Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neuimina T.V. et al. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, представляющее собой печеночный компонент метаболического синдрома (МС) [1–3]. По данным акции «Проверь свою печень» (Челябинск, 2012 г.) НАЖБП является наиболее частой причиной отклонений печеночных проб в популяции региона (рис. 1) [4]. Частота НАЖБП в российской популяции выросла с 27% до 37% – на 10% за 10 лет, коррелируя с ростом частоты ожирения и сахарного диабета 2-го типа.

При МС НАЖБП является прогностически неблагоприятным фактором. Помимо угрозы развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6], доказано, что НАЖБП существенно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф. Это связано с тем, что при НАЖБП меняется структура липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), они становятся более инвазивными, что приводит к более раннему развитию атеросклероза и его осложнений даже у пациентов с нормальными показателями липидного спектра. Поэтому крайне важно начать патогене-

Таблица 1. Общая характеристика групп пациентов с НАЖБП. Стигмы МС

Table 1. General characteristics in groups of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Metabolic syndrome stigma

Параметр	Основная группа, Урсосан (n=50), абс./%	Группа сравнения (n=20), абс./%
Мужчины	26/53	10/50
Возраст, лет (Ме 25–75 P)	44 (38–52)	45 (39–51)
ИМТ, кг/м ² (Ме 25–75 P)	32 (29–35)	32 (29–35)
Окружность талии, см (Ме 25–75 P)	102 (99–108)	101 (97–105)
Сахарный диабет	6/8	3/9
Нарушенная гликемия натощак	13/24	5/25
Гипертоническая болезнь	22/44	11/55
Дислипидемия	29/52	12/60
Холецистит	17/30	8/40

тическую терапию НАЖБП как можно раньше, на начальных этапах ее развития, предотвращая развитие цирроза, канцерогенеза и атеросклероза. Препарат Урсосан входит в стандарты и рекомендации по лечению НАЖБП благодаря воздействию на большинство патогенетических механизмов НАЖБП и большой доказательной базе эффективности его клинического использования. И главное, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК), и Урсосан в частности, – единственное средство, влияющее как на патологические процессы в печени, так и на основные механизмы МС – инсулинорезистентность (ИР) и нарушение обмена холестерина.

Цель исследования – оценить влияние препарата Урсосан на фоне модификации образа жизни на стадию стеатоза и фиброза печени, ИР и дислипидемию у больных с НАЖБП с ожирением и метаболическим синдромом (исследование СФЕРА-2).

Материалы и методы

В исследование включены 70 пациентов (мужчин 36, женщин 34) с избыточной массой тела и картиной жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени (рис. 2). Пациенты, употребляющие более 40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин или набравшие более 8 баллов по опроснику AUDIT, в исследование не включались. Остальные распределены случайным образом на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела – ИМТ (табл. 1). Проведено общеклиническое обследование с оценкой клинических симптомов и синдромов, определением липидного спектра крови (липидограмма), ИР (уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина) и подсчетом НОМА-индекса, стигм воспаления (С-реактивный белок – высокочувствительный тест), цитолиза, холестаза, гепатодепрессии. Оценка стадии фиброза и стеатоза печени выполнена на фиброскане FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP. Для неинвазивной оценки стадии фиброза и стеатоза печени применены сывороточные тесты APRI, FIB-4, Forns, NAFLD fibrosis score, FLI. Всем пациентам назначена терапия на 24 нед: пациентам основной группы (n=50) – диета с ежедневными аэробными нагрузками и Урсосан 15 мг/кг в сутки, группы сравнения (n=20) – диета с ежедневными аэробными нагрузками. До и после курса лечения проведена оценка качества жизни по опроснику SF-36. Статистический анализ полученных результатов проводили с применением программного пакета для статистического анализа IBM SPSS Statistics 19.

Результаты

Характерными чертами исследуемой группы пациентов было присутствие составляющих МС (см. табл. 1). Так, каждый десятый страдал сахарным диабетом 2-го типа, каждый четвертый имел нарушение гликемии натощак. Более 1/2 пациентов страдали гипертонической болезнью

Рис. 1. Структура заболеваний печени мегаполиса (Челябинск) по результатам акции «Проверь свою печень».
Fig. 1. The structure of liver diseases in a megalopolis (Chelyabinsk) according to the results of the “Check your liver” campaign.

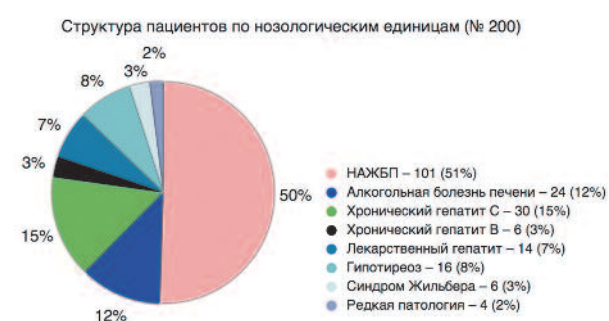


Рис. 2. Схема исследования.
Fig. 2. Study design.



с приемом гипотензивных препаратов и дислипидемией с гипертриглицеридемией. Около 1/2 пациентов имели патологию билиарного тракта (некалькулезный холецистит, холестероз желчного пузыря, билиарный сладж, полипы желчного пузыря). По данным биохимического исследования (табл. 2) имелся синдром цитолиза с увеличением преимущественно уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) от 1,5 нормы, γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) –

Таблица 2. Активность, ИР, дислипидемия, фиброз и стеатоз печени
Table 2. Activity, IR, dyslipidemia, liver fibrosis and steatosis

Параметр	Основная группа, Урсосан, n=50 (Ме 25–75 Р)	Группа сравнения, n=20 (Ме 25–75 Р)
АЛТ, норма до 40 ед/л	63 (55–72)	62 (49–68)
АСТ, норма до 40 ед/л	81 (60–95)	83 (76–92)
ГГТП, норма до 50 ед/л	74 (68–83)	78 (63–87)
СРБ, норма до 3 ед	3,6 (3,0–4,2)	3,7 (3,2–4,6)
Гликемия, норма до 6 ммоль/л	6,0 (5,6–6,5)	6,1 (5,8–6,6)
НОМА-индекс, норма до 2,7	3,5 (2,9–4,3)	3,6 (3,0–3,8)
Холестерин, ммоль/л	6,1 (4,8–6,8)	6,2 (5,5–6,7)
Триглицериды, ммоль/л	2,2 (1,8–2,4)	2,1 (1,9–2,5)
ЛПНП, ммоль/л	3,9 (3,3–4,3)	4,1 (3,6–4,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (1,0–1,5)	1,2 (1,1–1,3)
Коэффициент атерогенности	4,0 (3,5–4,3)	4,1 (3,5–4,5)
Эластичность (фиброз) – норма до 5,8 кПа	7,0 (5,5–7,6)	6,7 (4,8–7,5)
Стеатоз, норма до 200 dB	301 (257–367)	295 (224–336)

Рис. 3. Результаты фибросканирования печени с определением стадии фиброза и стеатоза и корреляции с изучаемыми показателями.

Fig. 3. The results of liver fibroscan with determining the stage of fibrosis and steatosis and correlation with the studied parameters.

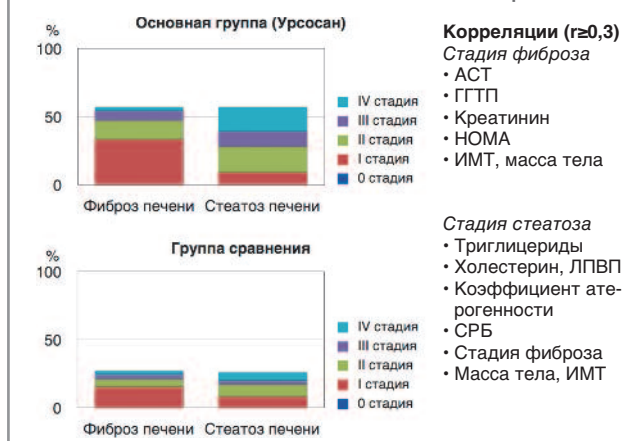
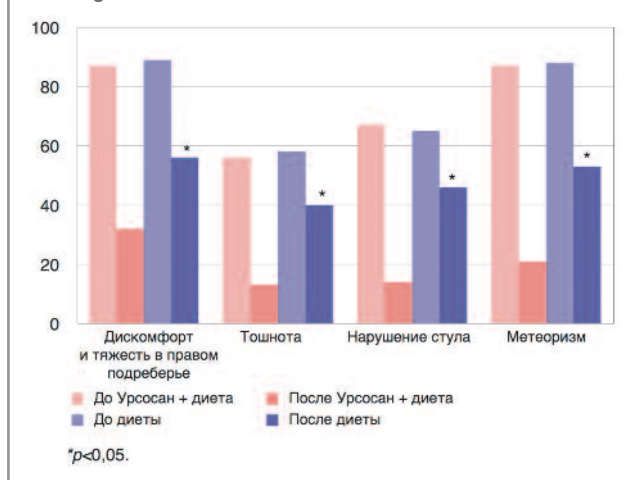


Рис. 4. Динамика клинических симптомов и синдромов у пациентов на фоне терапии.

Fig. 4. The dynamics of clinical symptoms and syndromes in patients receiving the treatment.



от 1,5 нормы. С-реактивный белок (СРБ) до лечения в обеих группах превышал нормальный уровень в среднем на 25%. Уровень гликемии натощак был повышен не у всех пациентов, однако НОМА-индекс повышен до лечения в обеих группах. Нарушения липидного обмена вы-

явлены у всех пациентов: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сочетании с относительно низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) предопределяло высокий индекс атерогенности.

Диагностика стадии фиброза и стеатоза печени при НАЖБП – несомненно, важный этап в обследовании пациентов. Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики этиологических факторов заболевания печени, стадии фиброза и стеатоза. Однако при НАЖБП не всегда есть клинические показания к проведению биопсии печени. Появление неинвазивных методов диагностики фиброза и стеатоза печени дает возможность врачу как диагностировать стадию заболевания при первичном обращении, так и оценить результат лечения. Это важно и для медицинских технологий, и для мотивации пациента в процессе лечения. Для получения корректных результатов у пациентов с ИМТ > 25 и синдромом цитолиза и холестаза необходимо использовать фиброскан модели FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода от 80% и выше. В этом случае одновременно оператор получает данные стадии фиброза и стеатоза печени. Оценивая данные фибросканирования (рис. 3), следует отметить, что 1/2 пациентов в исследуемых группах имели легкий фиброз (не более II стадии), однако стеатоз печени более II стадии имели более 1/2 пациентов основной группы и более 40% пациентов – группы сравнения. Получена корреляция ($r \geq 0,3$) стадии фиброза печени при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадия стеатоза печени при НАЖБП коррелировала ($r \geq 0,3$) с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов.

Кроме инструментальных методов диагностики фиброза печени, в практике удобно использовать сыровоточные методы оценки фиброза. На сегодняшний день наиболее информативными в диагностике фиброза и стеатоза печени при НАЖБП считаются APRI, FIB-4, FORNS, NAFLD fibrosis score, FLI. Все эти сыровоточные модели диагностики основаны на стигмах воспаления, цитолиза, ИР, липидного профиля, что подтверждают полученные корреляции этих показателей с данными фибросканирования печени. Применение двух принципиально разных методов

Таблица 3. Результаты комплексной терапии. Активность, ИР, дислипидемия, фиброз и стеатоз печени
Table 3. The results of comprehensive therapy. Activity, IR, dyslipidemia, liver fibrosis and steatosis

Параметр	Основная группа, Урсосан (n=67), динамика, %	p (Т-критерий Уилкоксона)	Группа сравнения (n=27), динамика, %	p (Т-критерий Уилкоксона)
АЛТ	-24	<0,001	-11	<0,05
АСТ	-32	<0,001	-13	<0,05
ГГТП	-33	<0,001	-22	<0,05
СРБ	-27	<0,05	-4	0,1
Гликированный гемоглобин	-17	<0,05	-10	>0,05
НОМА	-15	<0,05	-7	0,1
Холестерин	-12	<0,05	-5	0,15
Триглицериды	-25	<0,05	-9	>0,05
ЛПНП	-21	<0,05	-9	>0,05
ЛПВП	+28	<0,05	+5	0,7
Коэффициент атерогенности	-26	<0,05	-7	0,26
Эластичность (фиброз), кПа	-9	>0,05	-1	Недостаточно
CAP (стеатоз), dB	-26	<0,01	-7	<0,05

неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени позволяет с максимальной точностью определить стадию заболевания печени.

Пациентам основной группы были назначены индивидуальная низкоуглеводная диета и ежедневные аэробные нагрузки в сочетании с приемом Урсосана 15 мг/кг массы тела в сутки на 24 нед. Пациенты группы сравнения получили аналогичные рекомендации по модификации образа жизни, Урсосан в этой группе не назначался. Эффективность терапии оценена в обеих группах через 24 нед по всем изучаемым показателям. Одним из важных результатов была оценка динамики клинической картины заболевания (рис. 4). Отмечается снижение частоты болевого синдрома в правом подреберье, кишечной диспепсии, более убедительно выраженное в основной группе ($p<0,05$). Это связано с холеретическим действием Урсосана, также известным механизмом влияния на состав кишечной микрофлоры и регресс синдрома избыточного бактериального роста. На фоне проводимой терапии снижение ИМТ произошло в обеих группах (основная – -4,9%, группа сравнения – -4,8%).

При повторном биохимическом исследовании (табл. 3) выявлены снижение Ме аланинаминотрансферазы на -24% ($p<0,001$) в 1-й группе и -11% ($p<0,05$) – во 2-й; аспартатаминотрансферазы – на -32% ($p<0,001$) и -13% ($p<0,05$) соответственно; g-глутамилтранспептидазы – -33% ($p<0,001$) и -22% ($p<0,05$); гликированного гемоглобина – -17% ($p<0,05$) и -10% ($p>0,05$); НОМА-индекса – -15% ($p<0,04$) и -7% ($p=0,1$); общего холестерина – -12% ($p<0,05$) и -5% ($p=0,15$); триглицеридов – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов низкой плотности – -21% ($p<0,05$) и -9% ($p>0,05$); липопротеидов высокой плотности – +28% ($p<0,05$) и +5% ($p=0,7$); стеатоза печени (dB/м²) – -26% ($p<0,01$) и -7% ($p<0,05$) соответственно; снижение на 1 стадию (Metavir) фиброза печени – у 40% пациентов 1-й группы. Таким образом, положительная динамика отмечена на фоне модификации образа жизни в обеих группах, однако цитопротективный, антиоксидантный и противовоспалительный эффект (влияние на избыточный апоптоз) Урсосана, а также доказанное ранее гиполипидемическое действие позволили достичь лучших результатов в основной группе. Несомненно, важным явилось влияние препарата на ИР, которая лежит в основе метаболических изменений печени и других органов при МС.

Известно, что снижение массы тела более 5% от исходной массы всегда уменьшает выраженность стеатоза печени. Но динамика стадии фиброза и стеатоза печени у больных с НАЖБП на фоне терапии Урсосаном показала более значимые изменения (рис. 5, 6). Так, стадия стеатоза в

Рис. 5. Динамика стеатоза печени.

Fig. 5. The dynamics of liver steatosis.

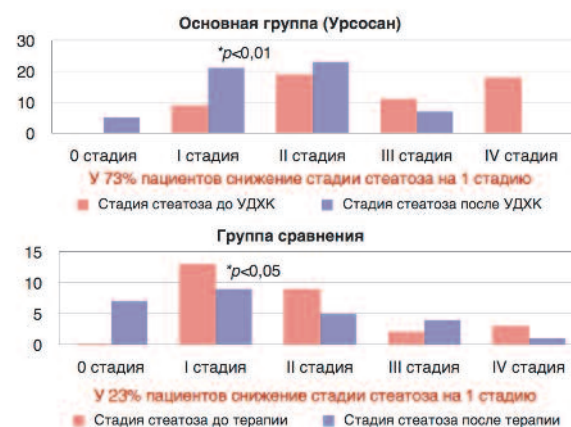
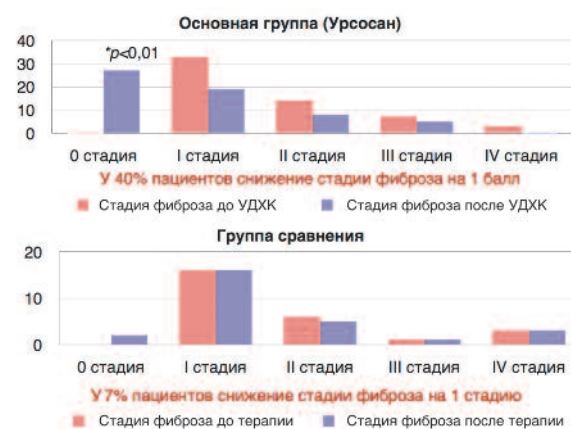


Рис. 6. Динамика фиброза печени по результатам фибросканирования печени.

Fig. 6. Dynamics of liver fibrosis according to the results of liver fibroscan.



группе пациентов, получавших Урсосан, снизилась на 1 в 73% случаев, по сравнению с 23% – в группе сравнения. Стадия фиброза снизилась на 1 стадию у 40% пациентов в отличие от 7% в группе сравнения.

Согласно данным сыровоточных тестов диагностики фиброза и стеатоза печени (рис. 7), во всех случаях стадия стеатоза и фиброза печени достоверно уменьшилась после

Рис. 7. Сывороточные тесты фиброза и стеатоза печени в динамике.
Fig. 7. Serum tests of liver fibrosis and steatosis in dynamics.

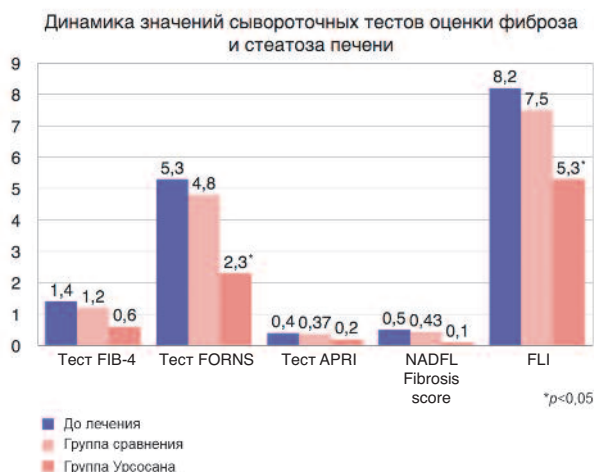
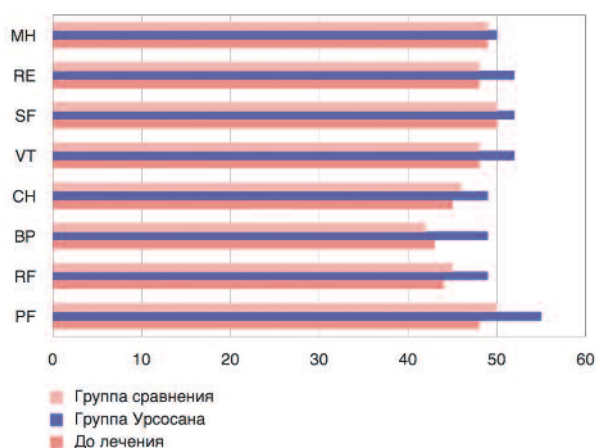


Рис. 8. Динамика показателей качества жизни (SF-36).
Fig. 8. Dynamics of quality of life indicators (SF-36).



Результаты:

1. Уменьшение телесной боли (регресс болевого синдрома в правом подреберье, диспепсии) привело к улучшению физического функционирования и общего здоровья и повышению жизнеспособности и эмоционального состояния.
2. На фоне 24-недельного приема Урсосана отмечен регресс астенического синдрома. При этом увеличились показатели социального функционирования, уменьшение частоты маскированных депрессий улучшило показатели психического здоровья.

комбинированной терапии, включающей модификацию образа жизни и применение Урсосана 15 мг/кг в сутки в течение 24 нед.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 (рис. 8) у всех пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический и психологический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), улучшение психического здоровья (MH), за счет этого – повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

Обсуждение

Влияние УДХК на клинические, биохимические, морфологические параметры НАЖБП продолжает изучаться. Считается, что положительное влияние препаратов УДХК при неалкогольном стеатогепатите может быть обусловлено тем, что они уменьшают апоптоз гепатоцитов и сывороточные уровни фактора некроза опухоли α [7–9]. По данным нескольких исследований, таурин-связанная УДХК может уменьшать проявления оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, восстанавливать чувствительность мышечной ткани и гепатоцитов к инсулину и уменьшать выраженность стеатоза печени. По данным метаанализа (Hiang и соавт., BMS Gastroenterology, 2013), при монотерапии УДХК в 5 исследованиях показано уменьшение печеночных функциональных тестов (АСТ, АЛТ, ГГТП), в 2 – уменьшение стеатоза и фиброза. При комбинированной терапии все 5 исследований выявили значительное уменьшение биохимических тестов, в 2 – показано снижение стадии стеатоза и фиброза. У пациентов, принимавших высокую дозу УДХК (28–35 мг/кг в сутки), выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина. Заключение, сделанное авторами: УДХК эффективна как при монотерапии, так и при назначении с другими препаратами. В недавно опубликованном исследовании V. Ratziu и соавт. 126 пациентов в течение года получали УДХК в дозе 28–35 мг/кг массы тела. Отмечено снижение активности АЛТ на 28,3% по сравнению с исходным уровнем и снижением на 1,6% в группе плацебо ($p < 0,001$). Также уменьшился уровень АСТ на 8% по сравнению с +9% в группе плацебо. Нормализация уровня АЛТ достигнута у 24,5% больных в группе УДХК и 4,8% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Показатели FibroTest, отражающие выраженность фиброза, значительно снизились на фоне терапии УДХК.

В нашем исследовании мы попытались решить задачи модификации образа жизни пациентов с НАЖБП и МС и улучшить функциональное состояние печени на фоне 24-недельного приема Урсосана в условиях реальной клинической практики.

Как было показано выше, НАЖБП становится наиболее распространенной патологией печени по региональным данным. Модификация образа жизни с разработкой индивидуальных рекомендаций является основой терапии НАЖБП. Согласно полученным данным, модификация образа и снижение массы тела положительно влияют на метаболические процессы. Получена положительная динамика в коррекции дислипидемии, ИР, активности воспаления при снижении массы тела менее 5% в обеих группах. Это значимый результат, так как только модификация образа жизни может повлиять на прогноз пациента в отдаленном периоде. Однако по ряду изучаемых показателей не получено достоверных различий в группе сравнения, при этом в группе пациентов, получавших терапию Урсосаном, были достигнуты лучшие результаты. Это отразилось также и в положительной клинической динамике, и в динамике стадии фиброза и стеатоза печени, изученной с помощью комплекса неинвазивных методов.

Оценка стадии фиброза и стеатоза печени на фиброскане FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов и программным обеспечением CAP за последние годы доказала свою высокую чувствительность и специфичность (более 80%). Поэтому фибросканирование печени с оценкой стадии фиброза и стеатоза печени является высокоинформативным экспресс-методом диагностики стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациента и оценки эффективности терапии. Для индивидуального прогноза пациента важно отсутствие прогрессирования стадии фиброза и стеатоза или их регресс. Интересны показатели, влияющие на процесс фиброзира-

ния в печени при НАЖБП. При оценке данных получена корреляция стадии фиброза печени при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадия стеатоза печени важна как для прогноза заболевания, так и для выбора терапии, оценки ее эффективности. Стеатоз печени при НАЖБП коррелировал с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов. Сывороточные тесты для диагностики фиброза и стеатоза печени легко применимы в повседневной клинической практике, учитывая компьютеризацию медицинской деятельности. Тесты позволяют интегрировать полученные клинические и биохимические данные при первичном обращении пациента и для оценки динамики после проведенной терапии. Однонаправленное изменение значений сывороточных тестов в группе, получавшей Урсосан, в сочетании с данными динамики фибросканирования делает этот результат достоверным.

Таким образом, применение Урсосана на фоне индивидуально подобранной диеты и аэробных физических нагрузок позволило достоверно уменьшить частоту клинических симптомов и синдромов при НАЖБП, снизить стигмы воспаления, ИР и дислипидемии по сравнению с немедикаментозной терапией. Неинвазивная диагностика стадии фиброза и стеатоза, проведенная комплексом различных методов, подтвердила достоверное снижение стадии стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией. Терапия Урсосаном не менее 24 нед в сочетании с модификацией образа жизни, воздействуя на метаболические, провоспалительные механизмы, профилирует риски и осложнения МС, улучшает качество жизни и прогноз пациентов с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пирогова Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, рук. центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Яковлева София Васильевна – зав. отд-нием терапии ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: yakovlevas7479@yandex.ru

Неуimina Татьяна Валерьевна – врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр "Лотос"». E-mail: neuyminat@bk.ru

Синицын Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: sinitsynsp@lenta.ru

Чулков Василий Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. E-mail: vschulkov@rambler.ru

Литература/References

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>
2. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Report* 2009; 13: 1–7.
3. Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease – current status and future directions. *J Dig Dis* 2015; 16 (10): 541–57. DOI: 10.1111/1751-2980.12291
4. Структура заболеваний печени мегаполиса по результатам акции «Проверь свою печень». *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; XXVI (1): 59. [Struktura zabolevanii pecheni megapolisa po rezul'tatam aktsii "Prover' svoju pechen". *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; XXVI (1): 59 (in Russian).]
5. Masarone M, Federico A, Abenavoli L et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014; 9 (3): 126–33. DOI: 10.2174/1574887109666141216111143
6. Bhala N, Jouness RI, Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (29): 5169–76. DOI: 10.2174/13816128113199990336
7. Adams LA, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (5): 623–5.
8. Feldstein AE, Ganbay A, Angulo P. Hepatosite apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 437–43.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов Ю.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 23 (1): 37–51. [Maev I.V., Kucheriavyy Yu.A., Morozov Yu.A. Vlianie ursodezoksikholevoi kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatsii s laktulozoi na biokhimicheskie pokazateli krovi u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2013; 23 (1): 37–51 (in Russian).]
10. Shi KQ et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (6): 1149–58.
11. Classens M, Van Baak Monsheimer S, Saris WHM. The effect of low-fats high – protein or high carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *Int J Obes* 2009; 33 (3): 296–304.
12. Noakes M, Kleogh JB, Foster PR, Clifton PM. Effect of energy restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (6): 1298–306.
13. Frari JM, Bjerry KP, Glinboard D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014. [Epub ahead of print.]
14. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.

Irina Yu. Pirogova – D. Sci. (Med.), Prof. South Ural State Medical University, Medical Center "Lotos". E-mail: irina_pirogova@inbox.ru

Sofia V. Yakovleva – Head of the Department of Therapy, Medical Center "Lotos". E-mail: yakovlevas7479@yandex.ru

Tatyana V. Neuimina – doctor-gastroenterologist, Medical Center "Lotos". E-mail: neuyminat@bk.ru

Sergey P. Sinitsyn – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: sinitsynsp@lenta.ru

Vasily S. Chulkov – D. Sci. (Med.), Prof., South Ural State Medical University. E-mail: vschulkov@rambler.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.05.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.09.2019