

Влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА»

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

¹ООО «Медицинский центр "Лотос"». 454007, Россия, Челябинск, ул. Ленина, д. 17;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Цель исследования – оценить влияние препарата Урсосан на регресс стеатоза печени (СП) и фиброза печени (ФП), инсулинорезистентность и дислипидемию у больных неалкогольной жировой болезнью печени.

Материалы и методы. Включены 90 пациентов (мужчин – 49, женщин – 41), возраст (Me)=45,6 года, индекс массы тела (Me=32) кг/м² с синдромом цитолиза более 2 норм и/или ФП и СП≥1 стадии (ФС-FibroScan 502 TOUCH). Определены маркеры липидного спектра, инсулинорезистентность, воспаления. Проведены непрямая калориметрия и импедансометрия. Всем пациентам назначена диета с ежедневными аэробными нагрузками, а 63 больным – дополнительно Урсосан 15 мг/кг в сутки (основная группа) – на 6 мес.

Результаты. По данным импедансометрии в обеих группах отмечено снижение индекса массы тела (-9% в основной группе и -10% в группе сравнения), основного обмена (-13 и -12% соответственно), жировой массы (-18 и -13% соответственно) с параллельным увеличением мышечной массы (+10 и +6% соответственно). Выявлено снижение Me аланинаминотрансферазы на 25%, $p<0,001$ (основная группа) и 12% в группе сравнения ($p<0,05$); снижение аспартатаминотрансферазы на 30 и 18% соответственно ($p<0,05$); γ -глутамилтранспептидазы – 32 и 17% соответственно ($p<0,05$); гликированного гемоглобина – 20 и 11% соответственно ($p<0,05$); HOMA-индекса – 16 и 8% ($p<0,04$); общего холестерина – 10 и 5% ($p<0,001$); триглицеридов – 22 и 10% ($p<0,05$); липопротеидов низкой плотности – 21% ($p<0,05$) и 10%; СП (dB/m²) 20 и 7% ($p<0,05$); ФП-снижение на 1 стадию (Metavir) у 40% пациентов 1-й группы.

Заключение. Применение препарата Урсосан на фоне индивидуально подобранной диеты и лечебной физкультуры позволяет достоверно снизить стигмы воспаления, инсулинорезистентности и дислипидемии, СП по сравнению с немедикаментозной терапией.

Ключевые слова: Урсосан, стеатоз печени, фиброз печени, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение.

Для цитирования: Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и др. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 7–14. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.7-14

ORIGINAL RESEARCH

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

I.Yu.Pirogova^{✉1,2}, S.V.Yakovleva¹, T.V.Neujmina¹, S.P.Sinitsyn², V.S.Chulkov²

¹Medical center "Lotos". 454007, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Lenina, d. 17;

²Medical University of South Ural State of the Ministry of Health of the Russian Federation. 454092, Russian Federation, Chelyabinsk, ul. Vorovskogo, d. 64

[✉]irina_pirogova@inbox.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effect of Ursosan on the regression of liver steatosis (LS) and hepatic fibrosis (HF), insulin resistance (IR) and dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. Included are 90 patients (men 49), age (Me)=45.6 years, BMI (Me=32) kg/m² with cytolysis syndrome >2 norms and/or PT and CP≥1 stage (FS-FibroScan 502 TOUCH). Stigmas of the lipid spectrum, IR, inflammation were determined. Indirect calorimetry and impedance measurement (MI) were carried out. All patients are prescribed a diet with daily aerobic exercise, 63rd Ursosan addition 15 mg/kg/day (main group) – for 6 months.

Results. According to MI data, both groups showed a decrease in BMI (-9% in the main group and -10% in the comparison group), basal metabolism (-13 and -12%, respectively), fat mass (-18% and -13% respectively) with a parallel increase in muscle mass (+10 and +6% respectively). There was a 25% decrease in Me ALT, $p<0.001$ (main group), and a 12% comparison group ($p<0.05$); a decrease in ASTs by 30 and 18%, respectively ($p<0.05$); GGTP -32% and 17%, respectively ($p<0.05$), glycated HB -20% and 11%, respectively ($p<0.05$), HOMA-index 16% and 8% ($p<0.04$); total cholesterol 10% and 5% ($p<0.001$); triglycerides -22% and 10% ($p<0.05$); LDL -21% ($p<0.05$) and -10%; LS (dB/m²) -20% and -7% ($p<0.05$); HF-reduction in 1 stage (Metavir) in 40% of patients of the 1st group.

Conclusion. The use of Ursosan against the background of an individually selected diet and exercise therapy allows us to reduce stigma of inflammation, insulin resistance and dyslipidemia, liver steatosis in comparison with non-drug therapy.

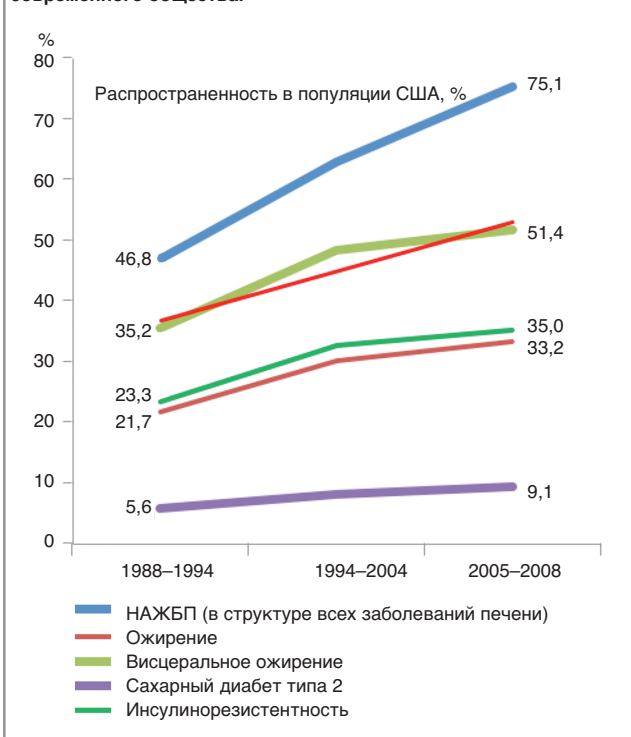
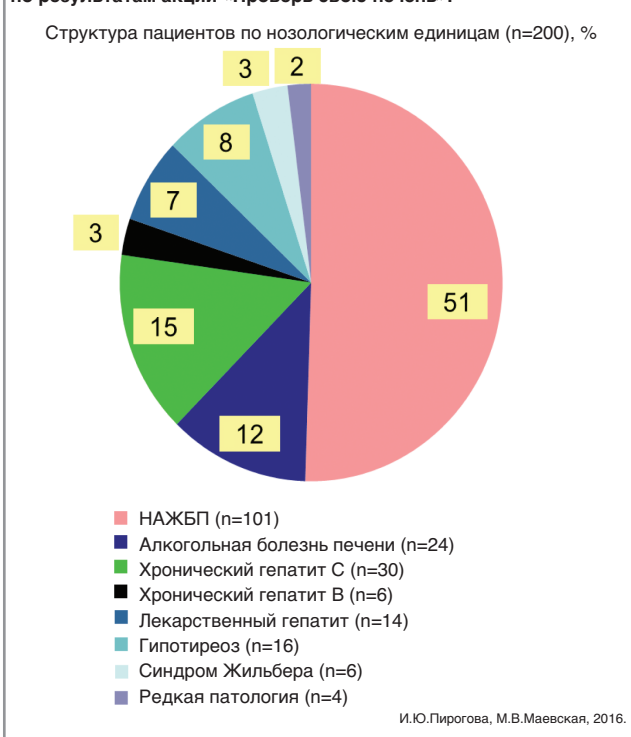
Key words: Ursosan, liver steatosis, liver fibrosis, insulin resistance, dyslipidemia, obesity.

For citation: Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neujmina T.V. et al. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 7–14. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.7-14

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время избыточную массу тела имеют 39% мировой популяции (38% мужчин и 40% женщин), в России этот показатель составляет 55%. Ожирением страдают 13% населения планеты (11% мужчин и 13% женщин), в России – 25% [1]. Частота метаболического синдрома (МС) – 15–41% мировой популяции [2]. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – самое распространенное заболевание печени в мире, представляющее собой печеночный компонент МС [3] (рис. 1). По региональным данным акции «Проверь свою печень» (Челябинск, 2012) НАЖБП яв-

ляется наиболее частой причиной отклонений печеночных проб в популяции [4] (рис. 2). НАЖБП может прогрессировать от простого стеатоза (т.е. аккумуляции жира в более 5% гепатоцитов) до некротического воспаления и фиброза, приводя к неалкогольному стеатогепатиту, а в некоторых случаях – к циррозу печени и даже гепатоцеллюлярной карциноме [5, 6].

При МС НАЖБП является прогностически неблагоприятным фактором. Помимо угрозы развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы доказано, что НАЖБП существенно повышает риск сердечно-сосуди-

Рис. 1. НАЖБП и факторы риска: растущая проблема современного общества.**Рис. 2. Структура заболеваний печени мегаполиса (Челябинск) по результатам акции «Проверь свою печень».**

стых 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 патогенетическую терапию НАЖБП на начальных этапах ее развития, предотвращая развитие цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и атеросклероза. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) входит в стандарты и рекомендации по лечению НАЖБП благодаря воздействию на большинство патогенетических механизмов последней и наличию обширной

Рис. 3. Дизайн исследования.

доказательной базы, подтверждающей эффективность и безопасность ее клинического использования. УДХК, и Урсосан в частности, – единственное лекарственное средство, которое благодаря своим плейотропным эффектам влияет и на патологические процессы в печени, и на основные механизмы МС – инсулинорезистентность и нарушение обмена холестерина.

Цель исследования – оценить влияние препарата Урсосан на стеатоз печени (СП), фиброз печени (ФП), инсулинорезистентность и дислипидемию у больных с НАЖБП и алиментарным ожирением на фоне модификации образа жизни.

Материалы и методы

В исследование включены 90 пациентов (мужчин – 49, женщин – 41) с избыточной массой тела и картиной жирового гепатоза по данным ультразвукового исследования печени (рис. 3). 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). Средний возраст Me=46 (39–52) лет, ИМТ Me=32 (30–35) кг/м², окружность талии 105 (99–112) см. Проведено общеклиническое обследование пациентов с оценкой клинических симптомов и синдромов, определением липидного спектра крови (липидограмма), инсулинорезистентности (уровень глюкозы крови, гликированного гемоглобина, инсулина) и подсчетом НОМА-индекса, индикатора воспаления [С-реактивный белок (СРБ) – высокочувствительный тест], стигм цитолита, холестаза, гепатодепрессии, гемостаза. Степень фиброза и уровень СП измеряли на фиброскане – ФС-FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов с программным обеспечением CAP. В основе работы этого прибора – высокочастотный неинвазивный скрининговый метод транзистентной эластометрии, дающий заключение о состоянии эластичности, стеатозе и степени ФП. С помощью метаболога Спиран-М «Лана Медика» определяли энергозатраты пациентов с последующей

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с НАЖБП: стигмы метаболического синдрома

Параметр	Основная группа Урсосан (n=63)		Группа сравнения (n=27)	
	абс.	%	абс.	%
Мужчины	36	53	14	27
Возраст, лет [Me (25–75) P]	45	38–52	45	39–51
ИМТ, кг/м ² [Me (25–75) P]	32	29–35	32	29–35
Окружность талии, см [Me (25–75) P]	105	99–111	104	97–109
Сахарный диабет	6	8	3	11
Нарушенная гликемия натощак	18	24	9	25
Гипертоническая болезнь	48	64	18	66
Дислипидемия	43	56	15	55
Холецистит	37	48	13	47
Желчнокаменная болезнь	6	8	4	14

оценкой процессов метаболизма методом непрямой калориметрии. На аппарате Диамант-Аист выполнена биоимпедансметрия состава тела для оценки состояния белкового, жирового, водного обменов, интенсивности метаболических процессов. Произведен расчет основного обмена веществ для каждого пациента с учетом пола, возраста, роста и массы тела, определена суточная потребность в калориях для индивидуального подбора диеты и программы физических нагрузок (–500 ккал/сут, низкоуглеводная, высокобелковая – 1 г/кг массы тела в сутки, 100 г и менее углеводов в сутки) и индивидуальной системы аэробных нагрузок (+500 ккал/сут).

Все пациенты рандомизированы в 2 группы: основная (n=63) получала Урсосан 15 мг/кг в сутки + диету с ежедневными аэробными нагрузками; группа сравнения (n=27) находилась на диете с ежедневными аэробными нагрузками. Длительность лечения составила 6 мес. В начале и конце лечения проведена оценка качества жизни с использованием опросника SF-36.

Результаты исследования

Характерными чертами исследуемой группы пациентов было наличие у них составляющих МС (табл. 1). Так, каждый десятый страдал сахарным диабетом типа 2, каждый четвертый имел нарушение гликемии натощак. Более 1/2 пациентов получали медикаментозное лечение по поводу артериальной гипертензии, которая сочеталась с дислипидемией и гипертриглицеридемией. Около 50% больных имели патологию билиарного тракта (некалькулезный холецистит, холестероз желчного пузыря, билиарный

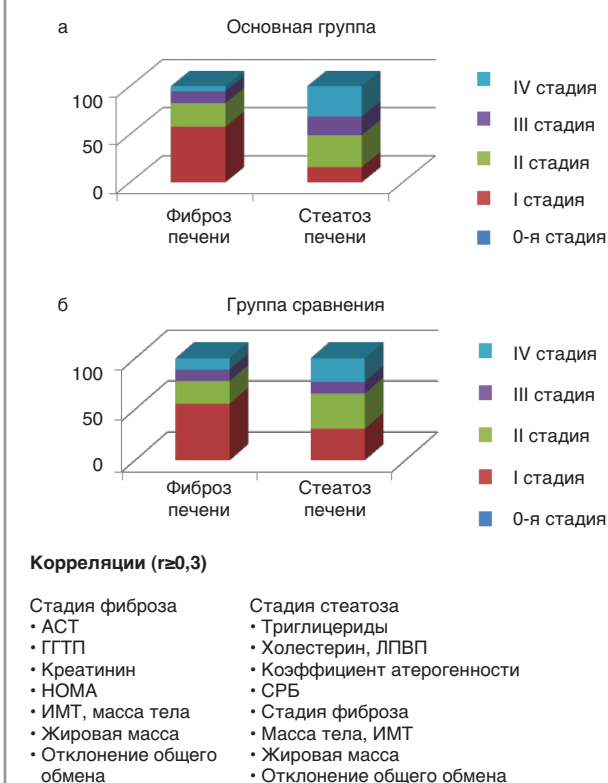
сладж, полипы желчного пузыря). По данным биохимического исследования (табл. 2) у всех пациентов выявлены синдром цитолиза с преимущественным увеличением аспартатаминотрансферазы – АСТ (до 2 норм), повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2 норм. СРБ до лечения в обеих группах превышал нормальный уровень в среднем на 25%. Показатель гликемии натощак был повышен не у всех пациентов, однако НОМА-индекс был повышен до лечения в обеих группах. Проанализированы показатели липидного обмена: у всех обследованных лиц уровни общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов превышали норму; уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) был низким, что в целом предопределяло высокий индекс атерогенности. Диагностика стадии фиброза и СП при НАЖБП – важный этап в обследовании пациентов. Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Однако далеко не всегда у пациента с НАЖБП есть обоснованное клиническое показание к проведению биопсии печени, и сама процедура биопсии печени имеет недостатки: является инвазивной и довольно часто ассоциируется с риском возникновения осложнений. Появление неинвазивных методов диагностики фиброза и СП дает возможность врачу диагностировать стадию заболевания при первичном обращении, провести мониторинг осуществляемой терапии и оценить ее эффективность. 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 паци-

Таблица 2. Общая характеристика групп пациентов с НАЖБП: активность, инсулинорезистентность, дислипидемия, фиброз и стеатоз печени

Параметр	Основная группа Урсосан (n=63) [Ме (25–75) P]		Группа сравнения (n=27) [Ме (25–75) P]	
	абс.	%	абс.	%
АЛТ, норма до 40 ед/л [Ме (25–75) P]	65	55–76	60	45–69
АСТ, норма до 40 ед/л [Ме (25–75) P]	85	62–109	92	71–106
ГГТП, норма до 50 ед/л [Ме (25–75) P]	71	55–83	88	83–97
СРБ, норма до 3 ед [Ме (25–75) P]	3,7	3,1–4,3	3,9	3,2–5,2
Гликемия, норма до 6 ммоль/л [Ме (25–75) P]	6,0	5,2–6,5	6,1	5,8–6,5
НОМА-индекс, норма до 2,7	3,7	2,8–4,3	3,5	2,9–3,8
Холестерин, ммоль/л [Ме (25–75) P]	6,0	4,6–6,9	6,2	5,6–6,8
Триглицериды, ммоль/л [Ме (25–75) P]	2,0	1,2–2,2	2,1	1,9–2,2
ЛПНП, ммоль/л [Ме (25–75) P]	3,7	3,0–4,3	4,2	3,5–4,8
ЛПВП, ммоль/л [Ме (25–75) P]	1,3	1,0–1,5	1,2	1,1–1,3
Коэффициент атерогенности	4,0	3,4–4,3	4,1	3,5–4,9
Эластичность – фиброз, норма до 5,8 кПа	7,0	5,5–7,6	6,5	4,5–7,7
Стеатоз, норма до 200 dB	309	257–367	280	220–336

ентов и программным обеспечением САР. Диагностическая точность, чувствительность и специфичность метода от 80% и выше [7]. В этом случае одновременно оператор получает данные стадии и степени фиброза и СП. Оценивая результаты фибросканирования (рис. 4), следует отметить, что 1/2 пациентов в обеих группах имели начальные стадии ФП (F1 и F2), однако СП II–III стадии есть более чем у 1/2 пациентов основной группы и более 40% пациентов группы сравнения. Получена корреляция ($r \geq 0,3$) стадии ФП при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, жировой массы, отклонением общего обмена, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадии СП при НАЖБП коррелировали ($r \geq 0,3$) с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, жировой массой, отклонением общего обмена, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов.

Биоимпедансный анализ тела и непрямая калориметрия проведены для подбора интенсивности физических нагрузок и составления диеты индивидуально для каждого пациента (табл. 3). По данным биоимпедансного анализа имелось отклонение ИМТ (от идеальной массы) на 34% в основной группе и 32% – в группе сравнения. Полученные результаты корреляционного анализа позволяют говорить, что у пациентов с НАЖБП ИМТ и его отклонение коррелировали с женским полом, возрастом, уровнем триглицеридов, коэффициентом атерогенности, стадией фиброза и СП ($r \geq 0,3$). Отклонение жировой массы составило 27% в основной группе и 28% в группе сравнения, что соответствовало 1-й степени ожирения, в среднем констатируемой у всей исследуемой группы пациентов. Интересным представляются данные корреляционного анализа, согласно которым отклонение жировой массы коррелировало с уровнем инсулина, общего обмена ($r \geq 0,3$) и стадией фиброза и СП ($r \geq 0,6$). Активная клеточная масса (АКМ), состоящая из мышц, органов, мозга и нервных клеток и зависящая от возраста, роста, генетических особенностей, наблюдалась в динамике. При снижении массы тела очень важно, чтобы расщеплялся жир и сохранялась АКМ, так как именно в ней сжигается жир, и потеря АКМ является причиной неэффективности лечения. Отклонение АКМ в основной группе составило 40%, в группе сравнения – 37%. По результатам корреляционного анализа имелась положительная взаимосвязь ($r \geq 0,3$) с СРБ, коэффициентом атерогенности, отрицательная – с женским полом, ИМТ. Количество безжировой массы и ее отклонение составили основу для расчета основного обмена при непрямой калориметрии, который имел отклонения на 25% в

Рис. 4. Результаты фибросканирования печени с определением стадии фиброза и стеатоза и корреляции с изучаемыми показателями, %.

обеих группах пациентов. Основной обмен у исследуемой группы пациентов определялся с учетом пола, возраста, ИМТ, окружности талии и запястья. Отклонение основного обмена составило 22% в основной и 21% в группе сравнения. Показатель коррелировал с уровнем ГГТП, инсулина, триглицеридов, стадией фиброза ($r \geq 0,3$). Определение метаболического возраста является интегральной оценкой биоимпедансного состава тела: в основной группе отклонение от реального возраста составило Ме=+10 (5–15) лет, в группе сравнения Ме=+9 (4–13) лет. Показатель коррелировал с уровнем инсулина, триглицеридов, коэффициентом атерогенности, показателями общего обмена, стадией фиброза и СП, возрастом, наличием сахарного диабета ($r \geq 0,3$). Непрямая калориметрия выполнялась совместно с биоимпедансным анализом, и в соответствии с параметрами основного обмена определялся уровень энергозатрат в покое и при физической нагрузке, рас-

Таблица 3. Оценка состава тела, метаболизма и корреляции с изучаемыми показателями у пациентов с НАЖБП

Параметр	Основная группа Урсосан (n=63)	Группа сравнения (n=27)	Корреляции (r \geq 0,3)
ИМТ, кг/м ²	32 (30–35)	30 (28–34)	Женский пол, возраст, триглицериды, коэффициент атерогенности, стадия фиброза и стеатоза
Отклонение ИМТ, %	34% (17–55)	32% (26–41)	
Общий обмен	2348 (2169–2473)	2384 (2034–2376)	ГГТП, инсулин, триглицериды, стадия фиброза
Отклонение общего обмена, %	22% (13–30)	21% (11–32)	
Жировая масса, кг	33 (29–38)	31 (25–39)	Инсулин, общий обмен, стадия фиброза и стеатоза
Отклонение жировой массы, %	27% (14–38)	28% (23–37)	
АКМ, кг	36 (32–41)	42 (37–44)	Женский пол, СРБ, коэффициент атерогенности, ИМТ (-)
Отклонение АКМ, %	40% (35–44)	37% (32–46)	
Безжировая масса, кг	48 (43–55)	44 (41–51)	Возраст, сахарный диабет (-)
Отклонение жировой массы, %	26% (12–42)	24% (18–39)	
Метаболический возраст, лет Отклонение метаболического возраста, %	+10 (5–15)	+9 (4–13)	Инсулин, триглицериды, коэффициент атерогенности, общий обмен, стадия фиброза и стеатоза, возраст, сахарный диабет (-)

Таблица 4. Динамика состава тела и метаболизма у пациентов с НАЖБП после лечения

Параметр	Основная группа Урсосан (n=63)	Р t-критерий Уилкоксона	Группа сравнения (n=27)	Р t-критерий Уилкоксона
ИМТ, кг/м ²	-9%	0,001	-10%	0,001
Отклонение ИМТ	21% (34%)		24% (32%)	
Общий обмен	-13%	0,001	-12%	0,001
Отклонение общего обмена	16% (22%)		13%	
Жировая масса	-18%	0,001	-13%	0,001
Отклонение жировой массы	17% (27%)		12% (15%)	
АКМ (мышцы)	+10%	0,001	+6%	0,003
Отклонение АКМ, %	40% (47%)		35% (42%)	
Безжировая масса	+6%	0,001	+6%	0,003
Отклонение безжировой массы	16% (27%)		+12% (25%)	
Метаболический возраст, лет Отклонение метаболического возраста, лет	-5 (3–9)	0,001	-4 (3–8)	0,001

ход энергии во время различных видов физической нагрузки, оценка тренированности (выносливость, мышечная сила, гибкость) и метаболический возраст для каждого пациента. Непрямая калориметрия выполнена для индивидуального расчета уровня физической нагрузки, который определялся как дополнительные 500 ккал к обычному двигательному режиму пациента.

Диетотерапия занимает важное место в лечении пациентов с НАЖБП.

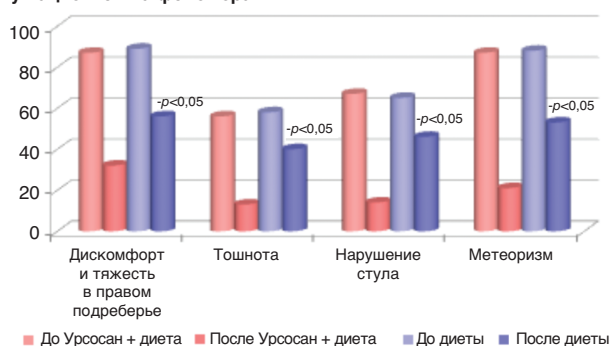
В исследовании G.Marchesini и соавт. (2016 г.) было продемонстрировано, что снижение массы тела не менее чем на 5–10% уменьшает СП, воспаление и способствует регрессу фиброза [8].

В настоящее время предложено много вариантов диет для снижения массы тела:

- гипокалорийная (снижение калорийности рациона на 500–700 ккал/сут с учетом физической активности);
- Аткинса – высокожировая низкоуглеводная (40 г/сут);
- с высоким содержания белка низкоуглеводная (40 г/сут);
- Орниша – вегетарианская с низким содержанием жира (10%);
- «сахар под запрет» или с использованием гликемического индекса.

Применение любой из этих диет приводит к снижению массы тела в сроки от 3 до 6 мес, ближайший лучший результат у низкоуглеводных диет [9–11]. Однако по результатам оценки применения каждой из диет в течение года продемонстрирована одинаковая эффективность всех предложенных вариантов. Сохранить результат помогает физическая активность на постоянной основе, а не только в процессе снижения массы тела.

Рис. 5. Динамика клинических симптомов и синдромов у пациентов на фоне терапии.



В нашем исследовании выбрана низкоуглеводная (80 сут) высокобелковая (1 г/кг массы тела в сутки) диета в связи с имеющимися у достаточно большого количества пациентов, включенных в исследование, нарушений углеводного обмена.

Пациентам основной группы была назначена индивидуальная низкоуглеводная диета и ежедневные аэробные нагрузки в сочетании с приемом препарата Урсосан 15 мг/кг массы тела в сутки на 24 нед. Пациенты группы сравнения получили аналогичные рекомендации по модификации образа жизни, медикаментозное лечение больным этой группы не назначалось. Эффективность терапии оценена в обеих группах через 24 нед по всем изучаемым показателям. Одним из важных результатов была оценка динамики

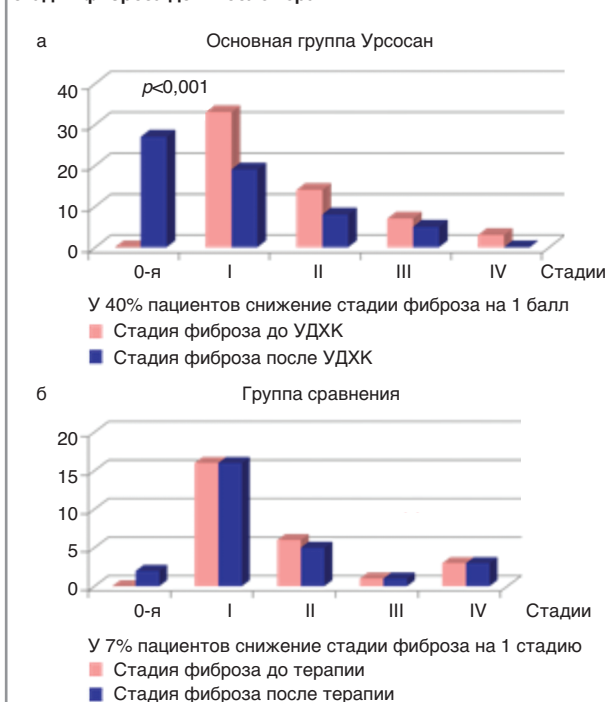
Таблица 5. Результаты комплексной терапии: активность, инсулинорезистентность, дислипидемия, фиброз и стеатоз печени

Параметр	Основная группа Урсосан (n=63) динамика, %	P t-критерий Уилкоксона	Группа сравнения (n=27) динамика, %	P t-критерий Уилкоксона
АЛТ	-25	0,001	-12	0,05
АСТ	-30	0,001	-18	0,05
ГГТП	-32	0,001	-17	0,05
СРБ	-25	0,001	-5	0,1
Гликированный гемоглобин	-20	0,001	-11	0,05
НОМА	-16	0,001	-8	0,1
Холестерин	-10	0,001	-5	0,15
Триглицериды	-22	0,001	-10	0,05
ЛПНП	-21	0,001	-10	0,05
Коэффициент атерогенности	-28	0,001	-3	0,26
Эластичность – фиброз, кПа	-8	0,05	-1	Недостаточно
САР-стеатоз, dB	-20	0,001	-7	0,05

Рис. 6. Результаты фибросканирования печени с определением стадии стеатоза до и после терапии.



Рис. 7. Результаты фибросканирования печени с определением стадии фиброза до и после терапии.



клинической картины заболевания (рис. 5). Отмечалось снижение частоты болевого синдрома в правом подреберье, симптомов кишечной диспепсии, более убедительно выраженное в основной группе ($p < 0,05$). Это связано с холеретическим действием препарата Урсосан, а также известным механизмом его влияния на состав кишечной микрофлоры и регресс синдрома избыточного бактериального роста.

На фоне проводимой терапии снижение ИМТ произошло в обеих группах (основная -9%, группа сравнения -10%); см. табл. 3. Отмечены снижение уровня основного обмена и процента его отклонения от нормы, уменьшение жировой массы и отклонения ее от нормы, процент отклонения от нормы стал ниже и параллельный прирост мышечной и безжировой массы ($p < 0,05$). Эти параметры косвенно свидетельствуют о нормализации состава тела и служат основой снижения инсулинорезистентности. При оценке метаболизма методом непрямой калориметрии после лечения отмечены увеличение дыхательного коэффициента на 12% при увеличении

потребления кислорода (+15%) и снижении выделения углекислого газа (+13) в обеих группах, снижение метаболического возраста на 5 лет (Me) в обеих группах пациентов на фоне регресса ИМТ.

При повторном биохимическом исследовании (табл. 5) выявлено снижение Me аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 25% (1-я группа; $p < 0,001$) и 12% (2-я группа; $p < 0,05$); снижение АСТ на 30 и 18% соответственно ($p < 0,001$); ГГТП 32 и 17% соответственно ($p < 0,001$); СРБ 25% ($p < 0,001$) и 5% ($p < 0,04$) соответственно; гликированный гемоглобин – 20 и 11% соответственно ($p < 0,05$); инсулина 16 и 14% ($p < 0,02$); НОМА-индекс 16 и 8% ($p < 0,04$); общий холестерин 10 и 5% ($p < 0,001$); триглицериды 22 и 10% ($p < 0,05$); ЛПНП 21 и 10% ($p < 0,05$); САР (стеатоз; dB/m²) 20 и 7% ($p < 0,05$); эластичность (стадия фиброза) – снижение на 1 стадию (по Metavir) у 40% пациентов 1-й группы. Таким образом, на фоне модификации образа жизни, включающего диету и дозированные физические нагрузки, отмечалась положительная динамика всех исследуемых параметров в обеих группах.

Однако добавление к лечению в основной группе препарата Урсосан было патогенетически обоснованным благодаря его цитопротективному, иммуномодулирующему и антиапоптотическому механизмам действия и позволило достичь лучших результатов.

Несомненно, важным фактом было влияние препарата на инсулинорезистентность, которая лежит в основе всех проявлений МС.

Известно, что снижение массы тела на 10% от исходной массы всегда уменьшает выраженность СП. Но динамика фиброза и СП у больных с НАЖБП на фоне терапии Урсосаном показала более значимые положительные изменения (рис. 6, 7). Так, стадия стеатоза в группе пациентов, получавших Урсосан, снизилась на 1 стадию в 73% случаев по сравнению с 33% в группе сравнения. Стадия фиброза снизилась на 1 стадию у 40% пациентов в отличие от 7% в группе сравнения.

При оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 у всех пациентов до лечения отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. После проведенного лечения отмечалось достоверное ($p < 0,05$) улучшение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), повышение жизненной активности (VT), социального функционирования (SF), улучшение психического здоровья (MH), за счет повышения которых отмечено увеличение 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 [12–14]. По данным нескольких исследований тауринсвязанная УДХК может уменьшать проявления оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, восстанавливать чувствительность мышечной ткани и гепатоцитов к инсулину и уменьшать выраженность СП. По данным метаанализа (Hiang и соавт., BMS Gastroenterology, 2013) в 5 исследованиях монотерапия УДХК приводила к снижению показателей печеночных функциональных тестов (АСТ, АЛТ, ГГТП), а в 2 исследованиях – к уменьшению стеатоза и фиброза. При оценке комбинированной терапии с УДХК в 5 исследованиях показаны значительные улучшения показателей печеночных функций, а в 2 работах – снижение степени стеатоза и воспаления.

У пациентов, принимавших высокие дозы УДХК (28–35 мг/кг в сутки), выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликолизированного гемоглобина и инсулина.

Закключение, сделанное авторами: УДХК эффективна как при монотерапии, так и при назначении с другими препаратами. В исследовании V.Ratzu 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 в группе УДХК, на 1,6% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Уровень АСТ уменьшился 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 [14].

В нашем исследовании мы попытались решить задачи по модификации образа жизни пациентов с НАЖБП и МС и улучшению функционального состояния печени на фоне

24-недельного приема препарата Урсосан в условиях реальной клинической практики.

Как было показано выше, НАЖБП становится наиболее распространенной патологией печени. Согласно современным рекомендациям модификация образа жизни посредством диетотерапии и дозированных физических нагрузок является основой лечения пациентов с НАЖБП. В ряде исследований показано, что сочетание гипокалорийной диеты и физических упражнений уменьшает выраженность стеатоза и степень некровоспалительных изменений печеночной ткани при НАЖБП [15, 16].

Врач должен дать конкретные рекомендации пациенту и контролировать их выполнение. Применение непрямой калориметрии и биоимпедансометрии позволяет создать персональные рекомендации по изменению образа жизни на старте терапии и в процессе дальнейшего лечения. К сожалению, доступных методов неинвазивной оценки стадии фиброза и стеатоза немного в клинической практике. Корреляция между количеством жировой ткани (по данным биоимпедансометрии) и стадиями фиброза и СП (по данным фибросканирования печени) позволяет рекомендовать этот метод для косвенной оценки НАЖБП или скрининга пациентов с НАЖБП для дальнейшего углубленного обследования. Метод оценки стадии фиброза и СП при НАЖБП с помощью аппарата фиброскан – FC-FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком для тучных пациентов является высокоинформативным, чувствительным, и специфичность его на F3/F3-стадиях фиброза достигает практически 100%; имеет преимущества. Для индивидуального прогноза пациента важно отсутствие прогрессирования стадий фиброза и стеатоза или их регресс. Так, при оценке данных получена корреляция стадии ФП при НАЖБП с уровнем АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, жировой массы, отклонением общего обмена, что позволяет рассматривать изменения этих показателей в качестве предикторов прогрессирования заболевания. Стадия СП важна как для прогноза заболевания, так и для выбора терапии, оценки ее эффективности. Выраженность СП при НАЖБП коррелировала с уровнем триглицеридов, холестерина, ЛПВП, коэффициентом атерогенности, СРБ, стадией фиброза, ИМТ, жировой массой, отклонением общего обмена, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов.

Согласно полученным данным применение Урсосана на фоне индивидуально подобранной диеты и лечебной физкультуры позволило достоверно уменьшить частоту клинических симптомов и синдромов, снизить стигмы воспаления, инсулинорезистентность, скорректировать дислипидемию, уменьшить стадии фиброза и СП по сравнению с немедикаментозной терапией. Таким образом, прием Урсосана не менее 24 нед в сочетании с модификацией образа жизни профилактирует риски и осложнения МС, улучшает качество жизни и прогноз пациентов с НАЖБП.

Литература/References

1. ВОЗ: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> Accessed 23.11.2015. / VOZ: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/> Accessed 23.11.2015. [in Russian]
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. / Structura zabolovaniy pecheni megapolisa po rezul'tatam aktsii «Prover' svoyu 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. 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.
8. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology, evidence and practice. *Hepatology* 2016; 63 (6): 2032–43.
9. 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.
10. 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.
11. Frari JM, Bjerry KP, Glinboard D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014.
12. Adams LA, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (5): 623–5.
13. Feldstein AE, Ganbay A, Angulo P. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125 (2): 437–43.
14. Маев И.В., Ю.А.Кучерявый, С.В.Морозов. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови у больных неалкогольным стеатогепатитом. *РЖГГК*. 2013; 23 (1): 37–51. / Maev I.V., Yu.A.Kucheryavij, S.V.Morozov. Vliyanie ursodezoksikholevoj kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatsii s laktulozoy na biokhimicheskie pokazateli krovi u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. *RZHGGK*. 2013; 23 (1): 37–51. [in Russian]
15. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017. / Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I., Maev I.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: lechenie s pozitsij dokazatel'noj meditsiny. *Lechashhij vrach*. 2017. [in Russian]
16. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом. *РМЖ*. 2018; 1 (1): 34–40. / Babenko A.Yu, Laevskaya M.Yu. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni – vzaimosvyazi s metabolicheskim sindromom. *RMZH*. 2018; 1 (1): 34–40. [in Russian]
17. Ivashkin V, Drapkina O. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *Gut* 2009; 58: 1207.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пирогова Ирина Юрьевна – д-р мед. наук, доц. 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

Неуymiна 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: sinitsinsp@lenta.ru

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