



Печень, сердце и кишечный микробиом

На симпозиуме отечественные эксперты в области гепатологии и кардиологии изложили современные представления о взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с основными компонентами метаболического синдрома и факторами риска, ассоциированными с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. С учетом доказательной базы были проанализированы подходы к терапии, роль урсодезоксихолевой кислоты в профилактике метаболических нарушений, атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений.



Профессор, д.м.н.
М.В. Маевская

Чтобы нагляднее проиллюстрировать причинно-следственную связь между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и метаболическим синдромом, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), вице-президент Российского общества по изучению печени, д.м.н. Марина Викторовна МАЕВСКАЯ привела клинический пример. Пациент С., 54 года, поступил в стационар с желудочно-кишечным кровотечением. Из анамнеза: в 2011 г. (за пять лет до манифестации болезни) диагностированы сахарный диабет (СД) 2-го типа и артериальная гипертензия, в 2015 г. имело место кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), в 2016 г. – эндоскопическое лигирование ВРВП.

НАЖБП как печеночный компонент метаболического синдрома

Пациент с 30 лет страдает избыточным весом. В возрасте 46 лет индекс массы тела (ИМТ) достиг максимального значения – 49,3 кг/м² (морбидное ожирение). Наследственность по ожирению, сахарному диабету и циррозу печени отягощена. Алкоголем не злоупотребляет, последние 15 лет не курит.

Объективные данные осмотра: состояние удовлетворительное, рост – 175 см, вес – 108 кг, ИМТ – 37,2 кг/м². Дыхание везикулярное. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные. Частота сердечных сокращений – 68 уд/мин, артериальное давление (АД) – 140/90 мм рт. ст. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Предварительный диагноз: НАЖБП – цирроз печени, класс А по классификации Чайлда – Пью, синдром портальной гипертензии, осложненный кровотечением из ВРВП (2015 г.) с последующим эндоскопическим лигированием ВРВП с эрадикацией вен. Фоновое заболевание – ожирение 2-й степени (ИМТ – 37,2 кг/м²). Сопутствующие заболевания – СД 2-го типа в стадии компенсации, гипертоническая болезнь 2-й степени высокого риска.

По мнению профессора М.В. Маевской, порядок заболеваний при постановке диагноза можно было бы поменять, выделив в качестве основного заболевания, например, ожирение.

Ожирение играет важную роль в патогенезе СД 2-го типа и артериальной гипертензии, являясь признанным фактором риска развития НАЖБП. К основному заболеванию можно было бы отнести СД 2-го типа и рассматривать ожирение, НАЖБП и артериальную гипертензию как следствие диабета. В качестве основного диагноза можно было бы рассматривать и наличие сочетанных заболеваний: НАЖБП, ожирения, СД 2-го типа, артериальной гипертензии. И все варианты оказались бы верными.

В данном контексте возникает вопрос: НАЖБП – причина или следствие? Точка зрения международных экспертов весьма противоречива. Между тем не подвергается сомнению тот факт, что НАЖБП на разных стадиях играет принципиальную роль в развитии атерогенной дислипидемии, избыточной массы тела, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, то есть заболеваний, которые являются компонентами метаболического синдрома.

В экспериментальных и популяционных исследованиях доказано, что спектр заболеваний, приводящих к формированию НАЖБП, расширяется. Это не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт. Высокое АД относится к фак-



Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

торам, ассоциированным с прогрессирующим фиброзом¹.

Установлена взаимосвязь между НАЖБП и атерогенезом. Хроническое провоспалительное состояние у пациентов с НАЖБП с более или менее выраженным компонентом метаболического синдрома способствует постепенному формированию в стенке кровеносного сосуда атеросклеротической бляшки. Впоследствии это может сопровождаться и осложняться развитием тромбоза и сердечно-сосудистых событий.

Определенный вклад в развитие клинически значимого атеросклероза вносит как НАЖБП с выраженным фиброзом и доказанным провоспалительным действием, так и НАЖБП без явных воспалительных признаков, но поддерживающая хроническое воспаление. Этот более медленный процесс способен приводить к развитию субклинического атеросклероза с переходом в клиническую стадию¹.

Проанализировав данные 440 пациентов за пять лет (1988–1993 гг.), M. Ekstedt и соавт. пришли к выводу, что стадия фиброза – самый сильный предиктор смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НАЖБП².

В 2016 г. были опубликованы результаты масштабного наблюдательного исследования с участием свыше 6000 пациентов в возрасте 20–75 лет с не менее чем двумя факторами риска ССЗ. Атеросклеротические изменения оценивали

методом ультразвуковой доплерографии с измерением толщины комплекса «интима – медиа» (КИМ) и атеросклеротических бляшек сонных артерий. Диагноз стеатоза устанавливали на основании расчетных данных индекса стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) ≥ 60 . Результаты показали, что стеатоз печени достоверно связан с ранним атеросклерозом и его последующим прогрессирующим³. Таким образом, у врача есть время, чтобы вмешаться в процесс и предупредить развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, прогрессирующее НАЖБП от слабой до умеренной и тяжелой степени достоверно коррелирует с увеличением частоты развития СД 2-го типа⁴.

Метаанализ 16 ретроспективных и проспективных исследований показал, что наличие НАЖБП достоверно связано с 64-процентным повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них. В то же время на фоне НАЖБП значительно чаще развиваются нефатальные сердечно-сосудистые осложнения⁴.

Одним из основных методов лечения и профилактики НАЖБП считаются модификация образа жизни, достижение и поддержание нормальной массы тела.

Медикаментозная терапия НАЖБП направлена на коррекцию метаболических нарушений. Особый интерес представляют лекарственные средства многофак-

торной направленности, например метформин. Препарат оказывает гипогликемическое действие за счет снижения инсулинорезистентности и влияет на уровень активности патологического процесса в печени.

Мультитаргетным действием характеризуется и урсодезоксихолевая кислота (УДХК)⁵. Эффективность УДХК в виде монотерапии НАЖБП или в комбинации с витамином Е, силимарином, глицерризиновой кислотой оценивали в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В метаанализ 12 РКИ были включены 1160 пациентов с НАЖБП (период наблюдения от трех до 24 месяцев). Исследователи сделали заключение, что УДХК, способствуя улучшению печеночных функциональных тестов, а в ряде исследований – уменьшению стеатоза и фиброза, эффективна при НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами. У пациентов, принимавших УДХК в высоких дозах (28–35 мг/кг/сут), зафиксировано значительное снижение уровня глюкозы крови и гликированного гемоглобина⁶.

Терапия УДХК у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) приводит к статистически значимому уменьшению толщины КИМ сонных артерий за счет уменьшения инсулинорезистентности и повышения уровня липопротеинов высокой плотности и аполипопротеинов А1⁷.

гастроэнтерология

¹ *Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G.* Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: cause or consequence? // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68. № 2. P. 335–352.

² *Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al.* Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // *Hepatology.* 2015. Vol. 61. № 5. P. 1547–1554.

³ *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 1. P. 95–102.

⁴ *Targher G., Byrne C.D., Lonardo A. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. № 3. P. 589–600.

⁵ *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.

⁶ *Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. ID140.

⁷ *Ozel Coskun B.D., Yucesoay M., Gursoy S. et al.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 27. № 2. P. 142–149.



XXIII Международный конгресс «Гепатология сегодня»

Российское многоцентровое наблюдательное исследование РАКУРС было посвящено оценке влияния УДХК (Урсосан) на эффективность и безопасность терапии статинами у пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и нарушенной функцией печени⁸. На фоне применения Урсосана и статинов у пациентов с НАСГ снижались уровень сывороточных трансаминаз. Дельта снижения уровня холестерина при исполь-

зовании комбинации Урсосана и статинов была больше, чем при использовании только статинов. В настоящее время стартовала Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа «Урсосан как средство профилактики раннего атеросклероза и фиброза печени». В ней задействованы ведущие центры Москвы, Тюмени и Челябинска. Результаты исследования должны быть опубликованы в 2019 г. Резюмируя сказанное, профессор М.В. Маевская подчеркнула, что

НАЖБП – это и причина, и следствие метаболического синдрома и его основных компонентов – артериальной гипертензии, СД 2-го типа и клинически значимого атеросклероза. Пациенты с НАЖБП должны быть обследованы для выявления ранних признаков атеросклероза. Урсодезоксихолевая кислота – мультитаргетная молекула, обладающая определенным потенциалом в отношении профилактики клинически значимого атеросклероза и его осложнений.



К.м.н.
М.Р. Схиртладзе

Печень и ранний атеросклероз

Термин «атеросклероз» был предложен F. Marchand в 1904 г. Большой вклад в изучение данной проблемы внесли русские ученые. В 1913 г. известный патофизиолог Н.Н. Аничков определил роль холестерина в развитии атеросклероза. В последующих исследованиях на моделях животных было показано, что в основе атеросклеротических поражений артерий лежит инфильтрация липидов, в основном холестерина, в стенки сосудов.

Знаменитый советский кардиолог профессор А.Д. Мясников в 1960 г. сформулировал и обосновал роль состояния сосудистой стенки в атерогенезе. Перспективной оказалась вирусная гипотеза, предложенная в 1973 г. E. Benditt и J. Benditt. В 1983 г. американский ученый J.R. Naver открыл строение липопротеинов, а в 1985 г. J. Goldstein и M. Brown получили Нобелевскую премию за открытие рецепторов липопротеинов низкой плотности.

Липопротеины в зависимости от плотности и размера входящих в их состав липидов и апобелков подразделяют:

- ✓ на хиломикроны (ХМ);
- ✓ липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);

- ✓ липопротеины промежуточной плотности (ЛППП);
- ✓ липопротеины низкой плотности (ЛПНП);
- ✓ липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

ЛПВП – единственный класс антиатерогенных липопротеинов, способных снижать скорость окисления ЛПНП.

Заслуга американских ученых J. Goldstein и M. Brown еще и в том, что они описали транспорт и метаболизм липопротеинов, начиная с попадания пищевого холестерина в кишечник, образования ХМ, действия на них липопротеинлипазы, формирования реминантных ХМ, которые распознаются реминантными рецепторами, синтеза холестерина в печени из ацетилкофермента А под действием ГМГ-КоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза). Эндогенный путь формирования метаболизма липопротеинов осуществляется через ЛПОНП с постепенным превращением в ЛППП и ЛПНП. ЛПНП – основная атерогенная частица. Из крови ЛПНП поступают в печень и другие ткани, которые имеют на своей поверхности рецепторы ЛПНП. Если транспортный метаболизм липопротеинов происходит в пе-

Атеросклероз – хроническое системное воспалительное заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастанием соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет сосуда и нарушающих физиологические функции пораженных артерий. По словам заведующей кардиологическим отделением клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовского университета), к.м.н. Мананы Ревазовны СХИРТЛАДЗЕ, еще Леонардо да Винчи отмечал, что у пожилых людей сосуды сильно утолщены, а наличие окостеневших венечных артерий сердца у умерших стариков рассматривал как возможную причину смерти.

⁸ Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152.

чени, то возникает закономерный вопрос: какова связь между заболеваниями печени и риском развития ССЗ?

Факторы риска ССЗ и НАЖБП схожи: пол, возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, курение (факторы, объединенные Фрамингемской шкалой), ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром (традиционные факторы). Среди новых факторов к более изученным относятся увеличение толщины эпикардiallyного жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение КИМ и уровень С-реактивного белка.

Около 30% населения страдают НАЖБП. У таких пациентов достоверно чаще наблюдается атеросклероз. Его развитию способствуют эндотелиальная дисфункция, повреждение миокарда, атерогенная дислипидемия и системное воспаление. Существенную роль в развитии НАЖБП играет дислипидемия. Например, распространенность стеатоза печени зависит от типа дислипидемии: если гиперхолестеринемия отмечается при стеатозе в 24% случаев, то смешанная гиперлипидемия в сочетании с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 83% случаев. Дислипидемия при НАЖБП характеризуется повышением уровней триглицеридов, ЛПОНП, снижением содержания ЛПВП, аполипопротеинов А (апоА), повышением уровня апоВ-100, увеличением мелких плотных ЛПНП, снижением активности липопротеинлипазы, повышением активности печеночной липазы.

Метаанализ 27 перекрестных исследований показал устойчивую связь между НАЖБП и маркерами

субклинического течения атеросклероза, такими как утолщение КИМ сонных артерий, усиление кальцификации коронарных артерий, нарушение вазодилатации, обусловленное током крови, снижение эластичности артерий. Подобная взаимосвязь не зависит от классических факторов риска ССЗ и признаков метаболического синдрома у большинства пациентов⁹. Скорость распространения пульсовой волны считается интегральным показателем сосудистой жесткости и маркером субклинического атеросклероза. В одном из исследований показатель скорости пульсовой волны (СПВ) сравнивали у больных НАЖБП и пациентов контрольной группы. У пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом СПВ превышала норму (7,5 м/с) – 8 и 8,3 м/с соответственно. В контрольной группе СПВ составила 7,4 м/с¹⁰.

Утолщение КИМ – признак субклинического поражения сонных артерий. Увеличение толщины КИМ на 0,1 мм чревато повышением риска развития инфаркта миокарда на 10–13%, риска инсульта – на 13–18%.

В исследовании с участием 1021 пациента (556 мужчин и 465 женщин) в возрасте 30–79 лет оценивали связь между НАЖБП и толщиной КИМ в зависимости от наличия метаболического синдрома. Значения толщины КИМ у пациентов с НАЖБП оказались достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (0,034 мм; $p=0,016$). Однако разница в толщине КИМ была значительной только у пациентов с метаболическим синдромом (0,060 мм; $p=0,015$)¹¹.

У больных НАЖБП риск развития раннего атеросклероза в 0,85 раза выше, чем в популяции. У пациентов с НАЖБП корреляция с поражением коронарных артерий более выражена, чем при других факторах риска¹².

В исследовании S.V. Puchner и соавт.¹³ нестабильные атеросклеротические бляшки были выявлены почти у 60% пациентов с НАЖБП и только у 19% пациентов без НАЖБП. Результаты исследования подтвердили наличие связи между НАЖБП и формированием нестабильной бляшки независимо от выраженности коронарного атеросклероза и традиционных факторов риска.

В случае изменения показателей АЛТ по сравнению с нормальными сердечно-сосудистый риск возрастает. Оценка по Фрамингемской шкале показала наличие риска у мужчин при АЛТ > 43 ЕД/л, у женщин – при АЛТ 26–39 ЕД/л. Относительные риски развития ишемической болезни сердца и острого нарушения мозгового кровообращения также зависели от уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Однако механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, до конца не понятны и требуют дальнейшего изучения. Известно, что развитие НАЖБП сопровождается воспалительным процессом с высвобождением провоспалительных цитокинов. В свою очередь атеросклероз – системное воспалительное заболевание, в развитии которого не последнюю роль играет С-реактивный белок. В ряде исследований связи между НАЖБП и маркерами воспаления у больных НАЖБП отмечались повышенные уровни

гастроэнтерология

⁹ Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J. et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 230. № 2. P. 258–267.

¹⁰ Salvi P., Ruffini R., Agnoletti D. et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study // *J. Hypertens*. 2010. Vol. 28. № 8. P. 1699–1707.

¹¹ Kim H.C., Kim D.J., Huh K.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 204. № 2. P. 521–525.

¹² Mirbagheri S.A., Rashidi A., Abdi S. et al. Liver: an alarm for the heart? // *Liver Int*. 2007. Vol. 27. № 7. P. 891–894.

¹³ Puchner S.B., Lu M.T., Mayrhofer T. et al. High-risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial // *Radiology*. 2015. Vol. 274. № 3. P. 693–701.



C-реактивного белка (в два раза), фибриногенов, гликопротеина плазмы крови, ингибитора активатора пламиногена I.

Как показывают данные эхокардиографии пациентов, толщина эпикардального жира коррелирует с толщиной подкожного жира. С наличием эпикардального жира, служащего своеобразным буфером для сердца, связаны развитие диастолической дисфункции, гипертрофии миокарда левого желудочка, нарушения ритма сердца. Причем коронарные артерии настолько интимно окутаны эпикардальным жиром, что секреция адипокинов, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 1 и 6, лептина, свободных жирных кислот, ангиотензина II, вырабатываемых этим жиром, происходит непосредственно в коронарных артериях, что безусловно влияет на процессы атерогенеза. Доказано более значимое увеличение толщины экстраперикардального и интраперикардального жира у пациентов с НАЖБП.

Сказанное позволяет рассматривать НАЖБП как предвестник атерогенеза.

М.Р. Схиртладзе привела пример из клинической практики.

Пациент К., 33 года, обратился с жалобами на боль в затылочной области (один раз в десять дней), не связанную с приемом алкоголя, физическими нагрузками и стрессом. Диагноз: артериальная гипертензия 1-й степени.

Пациент курит (одна пачка в сутки), окружность талии (ОТ) – 119 см, ИМТ – 31 кг/м². Электрокардиограмма (ЭКГ) показала синусовую тахикардию, ЭхоКГ – толщину эпикардального жира 7 мм, ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости – признаки стеатоза печени, УЗИ брахиоцефальных артерий – толщину КИМ 0,9 мм.

Конъюнктивная биомикроскопия позволила помимо ангиоспазма диагностировать отложение липидов в лимбальной зоне.

Анализ крови: дислипидемия и повышение ГГТП (96,16 ЕД/л).

Риск развития ССЗ по Фрамингемской шкале – 2 балла (низкий). Однако наличие у пациента метаболического синдрома и ранних признаков атеросклероза предусматривало лечение как артериальной гипертензии, так и дислипидемии.

Пациенту К. были даны рекомендации по модификации образа жизни с использованием диеты и физических нагрузок, для коррекции редких подъемов АД – применение гипотензивных препаратов короткого действия по требованию. В качестве базового лекарственного средства был назначен препарат Урсосан, обладающий гепатопротективным, гиполипидемическим и ангиопротективным действием. Осмотр пациента во время промежуточного визита показал эффективность назначенного лечения: снижение веса на 4 кг, ОТ – на 5 см. В течение последних трех месяцев не зафиксировано ни одного слу-

чая повышения АД. Показатель ГГТП в норме.

Докладчик отметила, что пациент стал одним из участников Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программы, целью которой является изучение практики применения Урсосана у больных НАЖБП и субклиническим атеросклерозом, наблюдающихся у гастроэнтеролога, терапевта или кардиолога в условиях стационара или амбулаторно-поликлинического звена.

Основные задачи программы:

- установить связь между стеатозом печени и риском развития сердечно-сосудистых осложнений, согласно Фрамингемской шкале;
- проследить динамику толщины КИМ у пациентов с НАЖБП, включая стадию стеатоза, на фоне приема препарата Урсосан в течение шести месяцев;
- изучить динамику стеатоза печени на фоне приема препарата Урсосан в течение шести месяцев с помощью индекса FLI;
- проанализировать динамику фиброза печени при использовании препарата Урсосан в течение шести месяцев с помощью индекса NFS.

В заключение М.Р. Схиртладзе констатировала, что представленные данные о роли НАЖБП в развитии сердечно-сосудистых событий позволяют предположить, что НАЖБП в ближайшем будущем займет одно из ведущих мест в сердечно-сосудистом континууме.

Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование

По данным заведующей центром гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии медицинского центра «Лотос» (г. Челябинск), д.м.н. Ирины Юрьевны ПИРОГОВОЙ, на долю НАЖБП в структуре заболеваний печени у жителей Челябинска приходится 51%. При этом око-

ло 30% населения региона имеют ИМТ > 25 кг/м².

В целях предотвращения прогрессирования заболевания прежде всего необходимо стимулировать пациентов к изменению образа жизни и снижению веса. Речь идет об отказе от алкоголя, использовании специальной ди-



Д.м.н.
И.Ю. Пирогова



Сателлитный симпозиум компании PRO.MED.CS Praha a.s.

еты, неотягощенной животными жирами, физических нагрузках. Необходимо также контролировать уровень сахара и холестерина в крови.

Немедикаментозные методы назначаются в сочетании с фармакотерапией, в схеме которой важное место отводится УДХК (Урсосан).

УДХК считается наиболее оптимальным лекарственным средством для патогенетической терапии ряда заболеваний печени. УДХК (Урсосан) оказывает цитопротективный и гипохолестеринемический эффект, уменьшает инсулинорезистентность, участвует в регуляции апоптоза, оказывает антифибротическое, антиоксидантное и протективное действие.

Эффективность УДХК при НАЖБП подтверждена в многочисленных исследованиях. Причем УДХК эффективна как в виде монотерапии НАЖБП, так и в комбинации с другими препаратами⁶.

Особый интерес, по мнению И.Ю. Пироговой, представляет исследование эффективности терапии высокими дозами УДХК у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ¹⁴. Результаты исследования продемонстрировали достоверное преимущество УДХК перед плацебо в отношении снижения уровней АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ), ГГТП, а также показателей стигм инсулинорезистентности.

Докладчик ознакомила участников симпозиума с результатами исследования, проведенного специалистами Челябинского медицинского центра и Южно-Уральского медицинского университета. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании в параллельных группах оценивали влияние препарата Урсосан 15 мг/кг/сут на фоне модификации образа жизни

больных НАЖБП с алиментарным ожирением на стеатоз и фиброз печени, инсулинорезистентность и дислипидемию. В исследовании участвовали 90 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет (средний возраст – 45 лет) с ИМТ ≥ 30 кг/м², синдромом цитолиза ($\geq 1,5$ нормы), фиброзом и стеатозом печени (стадия 1 и выше). У каждого десятого участника отмечался сахарный диабет, у каждого четвертого – нарушение гликемии натощак. 50% пациентов имели гипертоническую болезнь, дислипидемию, патологию билиарного тракта. Для количественного подбора диеты (-500 ккал/сут) и индивидуальной ЛФК (+500 ккал/сут) была проведена оценка метаболизма (непрямая калориметрия и импедансометрия). Участники исследования были рандомизированы на две группы. В течение 24 недель 63 пациента основной группы получали препарат Урсосан и выполняли рекомендации по модификации образа жизни, 27 пациентов группы сравнения не получали Урсосан, но соблюдали рекомендации по модификации образа жизни. Об эффективности терапии судили по динамике стигм инсулинорезистентности, липидного спектра, синдрома цитолиза и стигм воспаления, метаболизма, индекса массы тела, стадии стеатоза и фиброза, а также приверженности лечению.

Оценка активности инсулинорезистентности показала наличие у пациентов пограничного с нормальным уровнем гликемии (6–6,1 ммоль/л) при повышенном НОМА-индексе (3,7–3,6). У большинства пациентов основной группы и группы сравнения зарегистрированы 1-я стадия фиброза и 2-я или 3-я стадия стеатоза.

Стадия фиброза коррелировала ($r \geq 0,3$) с уровнями АСТ, ГГТП,

креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, количеством жировой массы и отклонением общего обмена, стадией стеатоза – с уровнями триглицеридов, холестерина, ЛПВП, С-реактивного белка, коэффициентом атерогенности, стадией фиброза, весом, количеством жировой массы и отклонением общего обмена.

Согласно данным пищевого дневника участников исследования, общая суточная калорийность рациона была высокой (≥ 3000 ккал), в рационе преобладали углеводы, прием пищи в вечернее время на фоне гиподинамии. Пациентам была рекомендована низкоуглеводная и высокобелковая диета, способствующая снижению массы тела на фоне снижения гепатоспленомегалии, активности АСТ, АЛТ и коррелирующая с регрессом стеатоза печени. Для взрослых пациентов с ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным считается снижение массы тела на 1600 г в неделю.

Для подбора физических нагрузок использовались биоимпедансометрия и непрямая калориметрия. На основании результатов биоимпедансометрии (оценка состава тела) для каждого участника исследования разрабатывались индивидуальные рекомендации. Непрямую калориметрию проводили для оценки уровня основного обмена организма и метаболического возраста, уровня энергозатрат в покое и при физической нагрузке. В результате формировалась персональная программа физической нагрузки и диеты для снижения и контроля веса.

При оценке состава тела и метаболизма у пациентов с НАЖБП отмечалось повышение всех показателей на 20–30%. Отклонение ИМТ и жировой массы коррелировало с женским полом, возрастом, уровнем триглицеридов,

гастроэнтерология

¹⁴ Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H. et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // J. Hepatol. 2010. Vol. 53. № 2. P. 372–384.



коэффициентом атерогенности, стадией фиброза и стеатоза. Метаболический возраст участников исследования в среднем на девять-десять лет превышал паспортный.

На фоне лечения в обеих группах отмечался регресс основных показателей (индекс массы тела, общий обмен, жировая масса), но более значимый в основной группе. В среднем участники исследования за шесть месяцев потеряли 8–10% исходной массы тела, их метаболический возраст уменьшился по сравнению с исходным.

Оценка динамики клинических симптомов показала более выраженное уменьшение дискомфорта и тяжести в правом подреберье, тошноты, нарушения стула и метеоризма в основной группе, менее значимое – в группе сравнения ($p < 0,05$). Терапия Урсосаном в сочетании с диетой и физическими нагрузками приводила к более значимому уменьшению активности инсулинорезистентности, дислипидемии, фиброза и стеатоза.

Согласно результатам фибросканирования печени, снижение стеатоза на одну стадию за 24 недели комплексной терапии с применением Урсосана отмечалось у 73% пациентов основной группы и 33% пациентов группы сравнения. Комплексное лечение с использованием Урсосана в течение 24 недель способствовало снижению стадии фиброза на 1 балл у 40% пациентов основной группы и 7% пациентов группы сравнения.

Анализ динамики показателей качества жизни пациентов (SF-36) продемонстрировал их повышение в обеих группах, но в основной группе показатели физического здоровья были лучше за счет купирования болевого синдрома, отсутствия необходимости четко соблюдать диету. Необходимо отметить, что не все пациенты, включенные в исследование, смогли сохранить приверженность лечению – четверть из них выбыла из исследования до его завершения.

На основании изложенного И.Ю. Пирогова сделала следующие выводы:

- согласно региональным данным, НАЖБП становится более распространенной патологией печени;
- модификация образа жизни с разработкой индивидуальных рекомендаций составляет основу терапии НАЖБП, а применение непрямой калориметрии и биоимпедансометрии делает возможным разработку персональных рекомендаций по модификации образа жизни;
- корреляция количества жировой ткани, по данным биоимпедансометрии, со стадией фиброза и стеатоза печени позволяет рекомендовать этот метод для косвенной оценки НАЖБП или скрининга пациентов с НАЖБП для дальнейшего углубленного обследования;
- фибросканирование печени с оценкой стадии фиброза и стеатоза является высокоинформативным экспресс-методом

диагностики стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациентов и оценки эффективности терапии;

- стадия фиброза печени при НАЖБП коррелирует с уровнями АСТ, ГГТП, креатинина, НОМА-индекса, ИМТ, отклонением общего обмена, изменения этих показателей можно рассматривать как предикторы прогрессирования заболевания;
- стадия стеатоза печени при НАЖБП коррелирует с уровнями триглицеридов, холестерина, ЛПВП, С-реактивного белка, коэффициентом атерогенности, стадией фиброза, ИМТ, отклонением общего обмена, что также необходимо учитывать при ведении данной группы пациентов;
- применение Урсосана на фоне индивидуально подобранной диеты и ЛФК достоверно уменьшает частоту клинических симптомов, стигмы воспаления, инсулинорезистентности, дислипидемии по сравнению с немедикаментозной терапией;
- использование Урсосана в комбинации с индивидуально подобранной диетой и ЛФК достоверно снижает стадии фиброза и стеатоза печени по сравнению с немедикаментозной терапией;
- применение Урсосана в течение не менее 24 недель в сочетании с модификацией образа жизни профилактирует риски и осложнения метаболического синдрома, улучшает качество жизни и прогноз пациентов с НАЖБП.

Заключение

Развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Установлена причинно-следственная связь между НАЖБП и основными компонентами метаболического синдрома – ожирением, артериальной гипертензией, СД 2-го типа и клинически значимым атеросклерозом.

В данном контексте перспективным представляется применение

УДХК (Урсосана) для предупреждения прогрессирования НАЖБП и профилактики атеросклероза и его осложнений. Результаты многочисленных РКИ подтвердили клиническую эффективность Урсосана как средства профилактики и лечения НАЖБП и других заболеваний органов пищеварения. Исследования в этом направлении продолжаются. ●

УРСОСАН® БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**

- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ. ** ГФК, 2017 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ