



# Печень и атеросклероз

*В основе патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний лежит атеросклероз, который проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек в артериях.*

*Одно из условий развития данного заболевания – нарушение липидного обмена. В обмене липидов, в том числе холестерина, активно участвует печень. Как показывают результаты многочисленных исследований, ожирение печени – неотъемлемый компонент метаболического синдрома не только служит предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, но также играет важную роль в их развитии, во многих случаях определяя исход. Не случайно медицинское сообщество проявляет повышенный интерес к вопросам гепатокардиальных связей.*

*Профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний и болезней печени, эффективности совместного применения статинов и урсодезоксихолевой кислоты в качестве патогенетической комбинированной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сочетающимися с патологией печени, был посвящен симпозиум «Печень и атеросклероз» (Москва, 12 октября 2015 г.), организованный компанией PRO.MED.CS Praha a.s.*



Профессор  
О.М. Дранкина

**П**рофессор кафедры профилактики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России Оксана Михайловна ДРАПКИНА отметила, что еще в середине прошлого века Р. Хавел в своих работах описал метаболизм липопротеинов, положив начало новой эре в понимании роли печени в развитии атеросклероза. Все типы липопротеинов имеют аналогичное строение – гидрофобное ядро и гидрофильный слой на

## Атеросклероз – болезнь печени

поверхности. Гидрофильный слой образован белками – аполипопротеинами и амфифильными молекулами липидов – фосфолипидами и неэстерифицированным холестерином. Гидрофобное ядро содержит неполярные липиды – триглицериды и эфиры холестерина.

Существует несколько классов липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП).

К атерогенным липопротеинам относят хиломикроны, ЛПОНП и ЛПНП. ЛПНП – наиболее атерогенные липопротеины крови. Уровень ЛПНП четко коррелирует с висцеральным ожирением, а значит, с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Избыток ЛПНП считается одним из основных факторов риска развития атеросклероза.

Согласно современным рекомендациям, снижение концентрации холестерина ЛПНП – стратегичес-

кая цель профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. ЛПВП относятся к единственному классу антиатерогенных липопротеинов, способных снижать скорость окисления ЛПНП. Высокий уровень липопротеинов данного класса следует расценивать как фактор, препятствующий атеросклеротическому процессу. Таким образом, чтобы устранить причины формирования атеросклеротических бляшек в стенках сосудов и развития сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо снизить уровень ЛПНП и повысить уровень ЛПВП. Как показывает практика, это непростая задача.

Липопротеины представляют собой липидно-белковые комплексы. Функция доставки осуществляется с помощью специальных белков-переносчиков – лецитинхолестерин-ацилтрансферазы, липопротеид-липазы, печеночной липазы, микросомального белка – переносчика триглицеридов, эстерифицированного холестерина.

Американские ученые М. Браун и Д. Гольдштейн, которым в 1985 г.



## Сателлитный симпозиум компании PROMED.CS Praha a.s.

была присуждена Нобелевская премия за открытие рецептора ЛПНП и определение причин развития семейной гиперхолестеринемии, установили, что на мембранах клеток расположены особые белки – рецепторы ЛПНП. Они содержатся в печени, мышцах, жировой ткани. ЛПНП-рецептор представляет собой мембранный белок, специфически распознающий апоВ-100 и апоЕ. Рецептор ЛПНП играет важную роль в контроле уровня холестерина в плазме крови человека, регулирует поступление холестерина в печень и периферические ткани. Активация транскрипции белка регулируется уровнем холестерина в клетке. При недостатке холестерина клетка инициирует синтез ЛПНП-рецептора, при избытке – подавляет его. Как известно, холестерин бывает двух типов – экзогенный и эндогенный. Экзогенный путь начинается с всасывания в кишечнике холестерина и триглицеридов. Его конечный результат – доставка триглицеридов в жировую ткань и мышцы, а холестерина – в печень. В кишечнике пищевой холестерин и триглицериды образуют хиломикроны, которые попадают в плазму, мышечную и жировую ткань и взаимодействуют с ферментом липопротеинлипазой. Остатки хиломикронов поглощаются печенью. Печень постоянно синтезирует триглицериды, утилизируя свободные жирные кислоты и углеводы. Эндогенный путь начинается с высвобождения ЛПОНП в кровотоке. Взаимодействие ЛПОНП с липопротеинлипазой приводит к формированию ЛППП, богатых холестерином. В результате формируются ЛПНП, главная функция которых доставка холестерина в клетки надпочечников, скелетных мышц, лимфоцитов, гонад и почек. Модифицированные ЛПНП захватываются макрофага-

ми и выводятся из организма в виде ЛПВП. При высоких концентрациях ЛПНП макрофаги перегружаются липидными частицами и оседают в стенках артерий, образуя атеросклеротические бляшки.

Профессор О.М. Драпкина проиллюстрировала взаимосвязь между развитием атеросклероза и патологией печени на примере НАЖБП. Заболевание представляет собой жировую инфильтрацию (стеатоз) печени, подтвержденную данными визуальных тестов или гистологии в отсутствие злоупотребления алкоголем, использования стеатогенных лекарственных препаратов или наследственных болезней.

Проявления НАЖБП прогрессируют от простого стеатоза до стеатогепатита, цирроза, фиброза, в редких случаях – до гепатоцеллюлярной карциномы. На сегодняшний день распространенность НАЖБП в мире крайне высока. Именно этим объясняется возросший интерес к НАЖБП как независимому фактору риска сердечно-сосудистых осложнений. Доказанными факторами риска, ассоциированными с НАЖБП, являются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия и метаболический синдром. По данным разных авторов, рассматриваются новые потенциальные факторы риска, ассоциированные с НАЖБП, такие как синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, обструктивное апноэ сна, гипопитуитаризм, гипогонадизм, панкреатодуоденальная резекция.

НАЖБП связана практически со всеми маркерами субклинического атеросклероза. Речь, в частности, идет о толщине комплекса «интима – медиа» (КИМ), коронарном кальции, снижении лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ), скорости распространения пульсовой волны. При НАЖБП атеросклероз про-

грессирует, что подтверждается зависимостью между толщиной КИМ сонной артерии и степенью изменений в печени. Так, в исследовании с участием 1021 пациента в возрасте 30–79 лет значения толщины КИМ у пациентов с НАЖБП были достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы (различие 0,034 мм;  $p=0,016$ )<sup>1</sup>.

Доказана взаимосвязь между НАЖБП и повышенным риском развития каротидного атеросклероза. Были проанализированы результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и сонных артерий у 154 пациентов. Увеличение толщины КИМ сонных артерий диагностировалось у больных при стеатозе печени. Атеросклеротические бляшки достоверно чаще выявлялись у пациентов с НАЖБП. Риск развития каротидного атеросклероза у больных НАЖБП был выше в 1,85 раза ( $p<0,001$ )<sup>2</sup>.

Индексацию коронарного кальция как показателя атеросклероза венечных артерий в медицинской практике стали использовать недавно. В исследовании 445 пациентам с острой болью в груди без признаков ишемии миокарда или инфаркта провели компьютерную томографическую ангиографию. При этом у 40,9% больных была диагностирована НАЖБП. Нестабильная бляшка чаще выявлялась у пациентов с НАЖБП – 59,3 против 19% ( $p=0,001$ ). Исследователи подтвердили связь между НАЖБП и формированием нестабильной бляшки независимо от выраженности коронарного атеросклероза и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска<sup>3</sup>.

В ряде исследований показано, что НАЖБП – независимый предиктор повышения артериальной жесткости. В настоящее время оценка скорости распространения пульсовой

частотная

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ramilli S., Pretolani S., Muscari A. et al. Carotid lesions in outpatients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 15. № 38. P. 4770–4774.

<sup>3</sup> 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.



## XXI объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

волны признана золотым стандартом измерения жесткости артерий как независимого индикатора развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании с участием 8632 пациентов старше 40 лет проводили скрининг атеросклеротического поражения сосудов с применением ЛПИ. Значения ЛПИ были повышены у больных НАЖБП независимо от наличия традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и метаболического синдрома. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциировались с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без артериальной гипертензии и сахарного диабета. По данным наблюдений, у больных НАЖБП нарушается эластическая податливость аорты<sup>4-7</sup>. Как известно, повышенный уровень С-реактивного белка способствует воспалению и ускоряет развитие атеросклероза. В исследовании изучали уровень высокочувствительного С-реактивного белка с помощью метода полимераз-

ной цепной реакции. Его уровень у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) был выше, чем у больных НАЖБП. По сравнению с пациентами с умеренным фиброзом у лиц с выраженным фиброзом показатели уровня высокочувствительного С-реактивного белка были повышены<sup>8</sup>.

С-реактивный белок играет роль на протяжении всего периода атеросклеротического изменения сосуда. Это подтверждено данными исследования URITER, в ходе которого практически здоровым лицам с нормальным уровнем ЛПНП, но высоким уровнем С-реактивного белка назначали терапию статинами. На фоне их применения у пациентов улучшался прогноз.

Лечение больных НАЖБП – трудная задача, поскольку заболевание сочетается с сопутствующими патологиями. Для коррекции нарушений структуры и функции печени в настоящее время используют несколько классов лекарственных препаратов.

В клинической практике применяют комбинацию «статины + урсодезоксихолевая кислота (УДХК)». УДХК – гепатопротектор, минимизирующий токсичность желчных кислот и характеризующийся антиоксидантными, мембраностабилизирующими и иммуномодулирующими свойствами. Комбинированное применение статинов и УДХК (Урсосан®, PRO.MED.CS Praha a.s.) в качестве гиполипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, показано пациентам с метаболическим синдромом, дислипидемией и НАЖБП. Препарат Урсосан® потенцирует эффекты статинов.

В заключение профессор О.М. Драпкина подчеркнула, что печень играет центральную роль в метаболизме холестерина и липопротеинов. Именно в печени расположены ЛПНП-рецепторы и основные мишени лечения атеросклероза. Это лишнее подтверждает, что атеросклероз – болезнь печени.



Профессор  
М. Турц

**П**о мнению руководителя отделения гастроэнтерологии и гепатологии Имперского

### Метаболический синдром и НАЖБП

колледжа науки, технологии и медицины (Лондон), профессора Марка ТУРЦА (Mark THURSZ), НАЖБП, равно как и сердечно-сосудистые заболевания, является компонентом метаболического синдрома. Он отметил, что НАЖБП обычно развивается у лиц с избыточной массой тела. Избыточная масса тела в ряде случаев ассоциирована с негативными последствиями для человека. При ожирении поражаются все органы и системы – развиваются заболевания легких, особенно обструктивные, апноэ сна, сердечно-сосудистые осложнения, повышается риск раз-

вития онкологических заболеваний, в том числе рака печени, колоректальной карциномы.

Поскольку НАЖБП входит в состав метаболического синдрома, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с НАЖБП являются артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, дислипидемия, отклонение от нормы уровня холестерина и абдоминальное ожирение.

Чем больше компонентов метаболического синдрома у пациента, тем выше у него риск развития НАЖБП. При пяти компонентах метаболи-

<sup>4</sup> Huang R.C., Beilin L.J., Ayonrinde O. et al. Importance of cardiometabolic risk factors in the association between nonalcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in adolescents // *Hepatology*. 2013. Vol. 58. № 4. P. 1306–1314.

<sup>5</sup> Lee Y.J., Shim J.Y., Moon B.S. et al. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis. Sci.* 2012. Vol. 57. № 1. P. 196–203.

<sup>6</sup> Kim B.J., Kim N.H., Kim B.S., Kang J.H. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals // *Cardiology*. 2012. Vol. 123. № 1. P. 54–61.

<sup>7</sup> Işılak Z., Aparcı M., Kardeşoğlu E. et al. Abnormal aortic elasticity in patients with liver steatosis // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87. № 1. P. 44–50.

<sup>8</sup> Yoneda M., Mawatari H., Fujita K. et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH // *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. № 7. P. 573–582.



## Сателлитный симпозиум компании PROMED.CS Praha a.s.

ческого синдрома значительно повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

НАЖБП протекает в виде стеатоза печени и НАСГ. По мере накопления жира гепатоциты становятся уязвимы к токсическому воздействию, провоцирующему воспалительные процессы в печени. С течением времени развивается фиброз, затем цирроз. Доказано, что НАЖБП – одна из первичных причин развития гепатоцеллюлярной карциномы<sup>9,10</sup>.

Прогрессирование заболевания у конкретного пациента обусловлено множеством факторов, таких как высокий индекс массы тела (ИМТ), сахарный диабет 2-го типа, окружность талии выше предельных значений, сидячий образ жизни, а также наличие генетических факторов и факторов окружающей среды.

Сегодня НАЖБП признана дополнительным независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У больных при атеросклерозе поражаются артерии эластического типа, а также крупные и средние артерии мышечного типа. Заболевание проявляется уплотнением сосудистой стенки и образованием атеросклеротических бляшек. Увеличение толщины КИМ крупных артерий – важная характеристика системных изменений при атеро-

склерозе. У пациентов с НАЖБП часто выявляются повышенные показатели толщины КИМ, что говорит о высоком риске развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Профессор М. Турц отметил, что целью терапии больных НАЖБП является прежде всего предотвращение прогрессирования заболевания. Необходимо помнить не только о лечении, но и профилактике стеатогепатита. В первую очередь больным рекомендуется сократить количество употребляемых калорий, изменить образ жизни, снизить массу тела. Кроме того, необходимо контролировать проявления метаболического синдрома. Важно своевременно выявлять и лечить сопутствующие заболевания – артериальную гипертензию, дислипидемию, инсулинорезистентность и др.

Сегодня при патологии печени применяют УДХК. Терапевтический спектр ее применения расширился с каждым годом. В 1987 г. группа исследователей сообщила об эффективности УДХК при лечении первичного билиарного цирроза. В 1990-е гг. была доказана эффективность и безопасность применения УДХК в этиотропном лечении муковисцидоза. Позже, на основании результатов исследований, УДХК стали использовать как гепатопротективное средство при

хронических гепатитах, алкогольной болезни печени, НАСГ, желчнокаменной болезни и др.

УДХК способствует разрешению внутрипеченочного холестаза, предотвращает апоптоз клеток, сокращает митохондриальную проницаемость клетки, является антиоксидантом, снижает выработку провоспалительных цитокинов, уменьшает повреждение клеток печени, задерживает прогрессирование фиброза, регулирует процессы апоптоза гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. После многолетнего использования УДХК доказана ее безопасность.

В России и других странах наиболее распространенным препаратом УДХК является Урсосан® (PRO.MED. CS Praha a.s.). Не случайно наиболее положительный опыт накоплен по применению именно этого препарата. Урсосан® положительно влияет не только на функции печени, но и на другие метаболические нарушения. Подводя итог, профессор М. Турц подчеркнул, что, поскольку НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, гепатологи и гастроэнтерологи должны лечить метаболический синдром в целом. Необходимо помнить, что, чем тяжелее течение НАЖБП, тем выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

### Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией печени. Исследование РАКУРС

Доктор медицинских наук, профессор кафедры доказательной медицины ФДПОП Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ рассказал о комбинированной терапии пациентов с коморбидными заболеваниями. Он отметил, что сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей

причиной смерти в США, Европе и России.

Гиперлипидемия – один из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, и ее коррекция играет важную роль в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

В соответствии с современными международными и отечественными рекомендациями, оптимальные уровни



Профессор  
С.Ю. Марцевич

<sup>9</sup> Dyson J.K., Hirschfield G.M., Adams D.H. et al. Novel therapeutic targets in primary biliary cirrhosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 12. № 3. P. 147–158.

<sup>10</sup> Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Republished: non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment // Postgrad. Med. J. 2015. Vol. 91. № 1072. P. 92–101.



холестерина ЛПНП становятся все более низкими, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). У больных с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в частности у пациентов с ИБС, необходимо придерживаться показателей целевых значений холестерина ЛПНП 1,8 ммоль/л и ниже.

Для достижения целевого уровня холестерина ЛПНП целесообразно применение лекарственных препаратов (статинов) в максимально рекомендованных или максимально переносимых дозах. Однако в реальной клинической практике доля больных, получающих статины, незначительна. Еще меньше доля тех, кто получает статины в адекватных дозах.

По данным российского регистра мозгового инсульта, менее 1% больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений получали препарат из группы статинов непосредственно перед развитием инсульта. Анализ данных о терапии, проводимой в стационаре и при выписке у выживших пациентов и направленной на профилактику повторного инсульта, показал, что только 0,40% больных получали статины, а при выписке их назначали лишь в 1,90% случаев<sup>11</sup>.

Докладчик подробно остановился на проблеме лечения статином пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующими состояниями, такими как заболевания печени. Несмотря на то что токсическое воздействие статинов на печень обсуждалось с момента их внедрения в клиническую практику, как показали результаты ряда исследований, эти препараты безопасны в предупреждении ИБС и смерти, в том числе у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Однако современные клинические рекомендации предлагают врачу жесткий алгоритм действий при по-

вышении уровня печеночных ферментов до и во время терапии статинами. В ряде случаев необходимо прекратить терапию статинами или уменьшить их дозу, несмотря на высокий сердечно-сосудистый риск больного.

Противопоказаниями к назначению статинов являются активные заболевания печени или необъяснимое стойкое повышение уровня печеночных трансаминаз<sup>12</sup>.

Побочные реакции статинов быстро исчезают после прекращения лечения. Тем не менее многие больные, которым показано применение этих препаратов, отказываются от них из-за риска развития мышечной или печеночной токсичности. Это может препятствовать максимальному снижению сердечно-сосудистого риска у больных дислипидемией. Кроме того, невзирая на формальное отсутствие противопоказаний, многие врачи также с осторожностью относятся к назначению статинов таким больным.

Между тем из-за неуклонного роста количества пациентов с метаболическим синдромом, высоким риском сердечно-сосудистых осложнений назначение статинов неизбежно. Проблема статинотерапии у пациентов с абсолютными или относительными противопоказаниями со стороны печени может быть решена за счет применения комбинированной терапии. Статины комбинируют с самыми разнообразными гиполипидемическими препаратами (эзетимиб, фибраты, никотиновая кислота и др.).

Комбинированная терапия считается перспективным подходом, поскольку позволяет снизить дозу статинов и риск побочных эффектов.

В медицинском сообществе успешно применяют препараты УДХК. Эффективность совместного применения УДХК и статинов была продемонстрирована в испанском исследовании.

На фоне комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение четырех месяцев по сравнению с монотерапией симвастатином 40 мг/сут было достигнуто более выраженное снижение уровня ЛПНП ( $p=0,0034$ ). Аналогичный результат был получен в том же исследовании у больных, принимавших аторвастатин 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение четырех месяцев, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию аторвастатином 40 мг/сут ( $p=0,0037$ ). Результаты исследования показали, что комбинированная терапия низкими дозами статинов и УДХК эффективна у больных, исходно не восприимчивых к низким дозам статинов. УДХК способна потенцировать гиполипидемический эффект статинов<sup>13</sup>.

Профессор С.Ю. Марцевич представил данные отечественного многоцентрового исследования РАКУРС, посвященного оценке влияния УДХК (Урсосан®) на эффективность и безопасность терапии статинами в реальной клинической практике у пациентов с нарушенной функцией печени<sup>14</sup>. Критериями включения в шестимесячное исследование были возраст старше 18 лет, подтвержденный диагноз сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза или наличие сахарного диабета, верифицированный диагноз заболеваний печени и/или измененные лабораторные показатели, свидетельствовавшие о патологии печени.

В исследовании участвовали 124 мужчины и 131 женщина в возрасте 31–86 лет. Большинство пациентов имели в анамнезе сахарный диабет 2-го типа, атеросклеротические изменения в периферических артериях, острый инфаркт миокарда. Артериальная гипертензия отмечалась у 60,4% пациентов. У всех участников исследования

<sup>11</sup> Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 9. № 2.

<sup>12</sup> www.accessdata.fda.gov.

<sup>13</sup> Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // Rev. Clin. Esp. 2004. Vol. 204. № 12. P. 632–635.

<sup>14</sup> Марцевич С.Ю., Кутищенко 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.

## Сателлитный симпозиум компании PROMED.CS Praha a.s.

регистровались заболевания печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей.

Пациенты, ранее не получавшие статины, начинали их прием. Пациентам, получавшим прежде статины, было рекомендовано принимать их в комбинации с УДХК (Урсосан®). Через месяц после оценки безопасности терапии статинами больным, которым они были назначены впервые, рекомендовали добавить УДХК. По истечении шестимесячного наблюдения оценивали показатели эффективности и безопасности терапии с помощью клинического осмотра, анализа лабораторных показателей, измерения жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений).

В зависимости от приема УДХК к концу шестимесячного наблюдения было сформировано две подгруппы с разным количеством пациентов. Паци-

енты, приверженные лечению и принимавшие препараты УДХК к концу исследования, составили основную подгруппу, а те, кто не получал УДХК по любым причинам, вошли в контрольную подгруппу.

Исследователи воспользовались методикой Propensity Score Matching для сравнения подгрупп. Была сформирована основная подгруппа больных (n=52), которая по количеству участников соответствовала контрольной подгруппе (n=52). По основным клинико-лабораторным характеристикам подгруппы практически не различались.

Согласно результатам, у пациентов, принимавших Урсосан®, показатели общего холестерина и холестерина ЛПНП были достоверно ниже, чем у тех, кто препарат не получал.

Таким образом, исследование РАКУРС, проведенное в рамках специально организованного проекта,

продемонстрировало возможность и безопасность совместного назначения статинов и УДХК у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующими заболеваниями печени. Кроме того, отмечалась высокая приверженность терапии препаратом Урсосан®.

Снижение уровня холестерина, как общего, так и ЛПНП, к концу шестимесячной терапии говорит о том, что УДХК либо потенцирует гиполлипемическое действие статинов, либо обладает собственным гиполлипемическим эффектом.

Отсутствие отрицательной динамики уровня трансаминаз и билирубина к концу терапии может свидетельствовать о наличии у УДХК собственного гепатопротективного действия, снижающего вероятность побочных реакций статинов со стороны печени.

**НАЖБП и УДХК: результаты исследования РАКУРС, вторичный анализ**

Доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н. Мария Юрьевна НАДИНСКАЯ продолжила обсуждение результатов исследования РАКУРС с точки зрения терапевтической эффективности препарата УДХК у больных НАЖБП.

Сегодня НАЖБП занимает лидирующую позицию среди этиологических факторов повреждения печени. Практически каждый четвертый россиянин страдает этим заболеванием. Основная причина повышения уровня трансаминаз – НАСГ, которая является одной из стадий НАЖБП. Цирроз печени, обусловленный НАСГ, входит в первую тройку причин трансплантации печени в развитых странах.

В настоящее время НАЖБП рассматривается как мультисистемное заболевание. В первую очередь наиболее значимая ассоциация в плане риска преждевременной заболеваемости и смерти установлена с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Любой пациент, исходно страдающий ожи-

рением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, имеет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, который с возрастом больного увеличивается.

Если одновременно регистрируется развитие НАЖБП, появляется риск смерти от заболевания печени и его осложнений. Этот риск существенно повышается от стадии фиброза к стадии цирроза, а также с возможностью развития впоследствии гепатоцеллюлярной карциномы.

В пилотном российском исследовании РАКУРС оценивали эффективность и безопасность статинов и УДХК у пациентов с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, которые одновременно имели заболевания печени, желчного пузыря или желчевыводящих путей. Исследователям показалось интересным проанализировать эффективность комбинированной терапии в группе больных НАЖБП.

Вторичный анализ – анализ данных, не предусмотренный первичным протоколом исследования. Одним из его наиболее часто используемых видов



К.м.н.  
М.Ю. Надинская

является анализ эффективности лечения в подгруппах пациентов, включенных в клиническое исследование. При проведении вторичного анализа очень важно не сократить количество групп до такого числа, при котором вероятность ошибки первого рода (получить различие там, где его не может быть) приближается к 100%. Важно остановиться на небольшом делении на группы.

В первичном анализе тестируемая гипотеза адресована к общему и усредненному эффекту лечения в исследуемой популяции. При проведении вторичного анализа оцениваются величина и направление эффекта в под-



группах. Именно вторичный анализ применяют для создания рабочих гипотез для будущих исследований.

Предпосылки к проведению вторичного анализа:

- НАЖБП среди других заболеваний печени и желчного пузыря отмечалась у 61,8% участников;
- среднее значение трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаратаминотрансфераза (АСТ)) исходно и через шесть месяцев лечения свидетельствует о его снижении. Однако показатели находились в пределах референсных значений.

Целью вторичного анализа была оценка эффективности комбинированной терапии статинами и УДХК у пациентов с двумя формами НАЖБП – стеатозом и стеатогепатитом.

Были использованы первичная документация по пациентам и результаты УЗИ.

Критериями включения в подгруппу НАЖБП стали выявленные при УЗИ признаки повышения эхогенности паренхимы печени. Далее в зависимости от уровня АЛТ пациентов разделили на две подгруппы – стеатоза и стеатогепатита.

В подгруппу НАЖБП по данному критерию вошли 234 (89%) пациента. Их оказалось больше, чем при проведении первичного анализа. При этом подгруппу стеатоза составили 159 (68%) больных, группу стеатогепатита – 74 (32%) пациента.

Демографические данные свидетельствуют о том, что пациенты со стеатогепатитом были на три года моложе пациентов со стеатозом (57,9 против 61,6 года), преимущественно мужчины (65%). По ИМТ и липидному профилю подгруппы статистически значимо не различались.

Были получены интересные данные о пациентах, которые ранее не принимали статинов. В подгруппе стеатогепатита зафиксированы статистически значимые более высокие показатели общего холестерина (6,5 против 6,1 ммоль/л), триглицеридов (2,0 против 1,2 ммоль/л) по сравнению с группой стеатоза.

По уровню образования подгруппы не различались. По уровню дохода в подгруппе стеатоза соотношение высоко-

го и среднего дохода к низкому было равным. Большинство пациентов подгруппы стеатогепатита имели высокий и средний доход. По критерию «готовность изменить образ жизни» пациенты распределились поровну.

Первоочередная задача вторичного анализа – оценить эффективность впервые назначенной терапии статинами в подгруппе пациентов, ранее не получавших их. Сравнивали исходные данные с данными, полученными по окончании первого месяца терапии. По дельте показателей липидного профиля (уровни холестерина, триглицеридов, ЛПНП) более существенная разница отмечалась в подгруппе стеатогепатита. При этом у больных данной подгруппы имели место более высокие исходные показатели. В подгруппе стеатогепатита наблюдалась тенденция к снижению уровня трансаминаз.

Следующей задачей исследователей стала оценка комбинированной терапии Урсосаном и статинами в подгруппах стеатоза и стеатогепатита. Сравнивали исходные данные и данные по окончании шестого месяца терапии. В подгруппе стеатоза получено статистически значимое различие к шестому месяцу. Отмечалось значительное снижение уровня холестерина, триглицеридов, ЛПНП и повышение уровня ЛПВП. Наметилась также тенденция к уменьшению ИМТ и окружности талии. У пациентов со стеатогепатитом имела место аналогичная динамика, при этом значения трансаминаз находились в пределах референсных значений. В обеих подгруппах получено статистически значимое снижение уровней холестерина и ЛПНП.

Таким образом, монотерапия статинами в течение первого месяца лечения характеризовалась положительной динамикой показателей липидного обмена в отсутствие неблагоприятного влияния на печеночные функциональные тесты в подгруппах стеатоза и стеатогепатита. В свою очередь комбинированная терапия статинами и Урсосаном в течение шести месяцев привела к статистически значимому снижению уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП в обеих подгруппах. В подгруппе стеатогепатита терапия ста-

тинами и УДХК способствовала нормализации показателей АЛТ.

Комбинированная терапия отличалась высоким профилем безопасности.

Полученные результаты позволяют предположить эффективность комбинированной терапии статинами и УДХК у пациентов с НАЖБП.

В заключение М.Ю. Надинская отметила, что для уточнения выявленных при вторичном анализе зависимостей и особенностей лечебных эффектов необходимо проведение исследований, в которых оба варианта НАЖБП (стеатоз и стеатогепатит) станут группообразующими. Кроме того, в достижении клинического эффекта у пациентов с НАЖБП важно участие и гастроэнтерологов, и кардиологов.

### Заключение

**П**репарат Урсосан® (компания-производитель PRO.MED. CS Praha a.s.) – эффективное и безопасное гепатопротективное средство для лечения острых и хронических заболеваний печени (НАЖБП, острый гепатит, токсические поражения печени, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, кислотный фиброз (муковисцидоз) печени и др.). Препарат применяют для лечения таких заболеваний, как неосложненная желчно-каменная болезнь, дискинезия желчевыводящих путей, билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит. Урсосан® эффективен в растворении холестериновых желчных камней при функционирующем желчном пузыре и профилактике рецидивов камнеобразования после холецистэктомии. Урсосан® оказывает желчегонное, холелитолитическое, гипополипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие, эффективно способствует разрешению внутривисцерального холестаза.

Доказано, что совместное применение статинов и УДХК обосновано в качестве патогенетической терапии НАЖБП, а также гипополипидемической терапии у пациентов с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. ©

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

*Звезда гепатологии*

**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА  
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



Регистрация: П № 016302/01 от 26.02.2010

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный гепатопротектор в России с доказанным гиполипидемическим эффектом (исследование РАКУРС)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор\*

\* исследование Prindex 2014 компании Синовеит Комкон

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

[www.ursosan.ru](http://www.ursosan.ru)

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ