

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Авалуева Е. Б., Ткаченко Е. И., Сказываева Е. В., Иванов С. В., Оришак Е. А., Лапинский И. В.

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Авалуева Елена Борисовна
 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, нав. 24.
 Тел.: (812) 543-93-18
 E-mail: avalueva@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных форм поражения печени. В популяции развитых стран ее распространенность составляет 20–30%, в России — 26%. НАЖБП развивается у многих пациентов с метаболическим синдромом. В связи с широкой распространенностью данной патологии необходим поиск оптимальных препаратов, воздействующих на механизмы ее развития, хронизации и прогрессирования.

Материалы и методы. В исследование были включены 36 пациентов, средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 3,9$ года. Пациенты основной группы получали в течение 2 месяцев препарат урсодеоксихолевой кислоты (УДХК), контрольной группы — гепатопротектор растительного происхождения. Всем пациентам до и после лечения выполнялся биохимический анализ крови, УЗИ печени, биоимпедансный анализ компонентного состава организма, микробиологическое исследование фекалий, исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии по методике Г. А. Осипова.

Результаты. На фоне терапии УДХК отмечались снижение уровня печеночных трансаминаз, тенденция к нормализации показателей липидограммы, уменьшение масса тела и количества жировой ткани в организме, гармонизация кишечного микробиоценоза (увеличение количества *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* и *Enterococcus spp.*, повышение уровня метаболитов *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* на фоне снижения уровня микробных эндотоксинов и общей микробной нагрузки). Полученные результаты показали перспективность использования УДХК у пациентов НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; метаболический синдром; урсодеоксихолевая кислота; терапия; кишечный микробиоценоз; микробные метаболиты

SUMMARY

Introduction: Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is one of the most common liver disease. Its prevalence is 20–30% in the population of developed countries, its prevalence is 26% in Russia. NAFLD is observed in many patients with Metabolic Syndrome. Because of the wide prevalence of this disease it is required to find best drugs influencing mechanisms of its development, chronicity and progression.

Materials and Methods: 36 patients were included to the study. Mean age of patients was 43 ± 3.9 years. Patients of the main group received the ursodeoxycholic acid within 2 months. Patients of the control group received the plant origin hepatoprotective medicine. All patients before and after treatment were carried out the biochemical analysis of blood, the liver ultrasound examination, the bioimpedance body composition analysis, the microbiological examination of faeces, the examination of metabolites of microorganisms in the blood by the method of gas-liquid chromatography — mass spectrometry, developed by Osipov G. A.

Results: The reduction of hepatic transaminases, the trend to normalization of the lipid profile, the reduction of body weight, the reduction of amount of adipose tissue in the body, the increase of *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, the increase of levels of *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* Metabolites, the decrease of endotoxin plasma level and the decrease of total microbial load were observed after the UDCA treatment. The results of the study showed the prospectivity of the using of UDCA for NAFLD associated with Metabolic Syndrome.

Keywords: Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Metabolic Syndrome; ursodeoxycholic acid; intestinal microbiocenosis; microbial metabolites

ВВЕДЕНИЕ

Среди населения развитых стран одним из наиболее распространенных и имеющих тенденцию к росту заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Под НАЖБП понимается спектр клинко-морфологических изменений печени, представленных жировой инфильтрацией печени, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом печени, возникающих у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. Для жировой инфильтрации печени характерно накопление жира в гепатоцитах; у части пациентов жировая инфильтрация печени способствует формированию стеатогепатита, характеризующегося развитием воспалительно-некротических процессов в ткани печени, что впоследствии может вести к развитию фиброза и цирроза печени. Патогенез НАЖБП включает взаимодействие таких сложных факторов, как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, образование свободных жирных кислот, действие адипоцитокинов и микробиоты кишечника, участвующей в регуляции метаболизма и системного воспаления [1, 10].

Проведенные в последние годы эпидемиологические исследования показали, что в странах Западной Европы распространенность НАЖБП составляет 20–30%, в странах Азиатского региона — 15% [9, 14]. В США на долю данной патологии приходится около 69% всех заболеваний печени. При этом в 60–80% случаев верифицируется жировая дистрофия, в 15–20% — неалкогольный стеатогепатит, который может привести к развитию фиброза и цирроза печени [9]. По данным исследования DIREG_L_01903, проведенного в 2007 году, распространенность НАЖБП в России составляет 26,1%. При этом стеатоз печени диагностируется у 79,9% пациентов, неалкогольный стеатогепатит — у 17,1%, цирроз печени — у 3% обследованных пациентов [1].

С НАЖБП связано большое число этиологических факторов и состояний. К приобретенным метаболическим нарушениям, ведущим к формированию НАЖБП, относятся висцеральное ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе [8, 15]. Совокупность подобных нарушений характерна и для метаболического синдрома. Именно поэтому в последнее время НАЖБП все чаще рассматривают как печеночную составляющую метаболического синдрома [10].

В связи с тем, что число пациентов с НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом, имеет стойкую тенденцию к росту, необходим поиск новых комплексных подходов к лечению данной патологии. Терапия НАЖБП включает в себя мероприятия, направленные на коррекцию массы тела и инсулинорезистентности, гепатопротекцию, нормализацию кишечной микрофлоры. Для лечения НАЖБП используются гепатопротекторы различных групп: эссенциальные фосфолипиды, УДХК, адеметионин, препараты растительного

происхождения [11–13]. Препараты на основе УДХК имеют широкий спектр клинических эффектов: холеретический, цитопротективный, антифибротический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический, антиоксидантный и антиапоптотический. Перечисленные механизмы действия УДХК являются патофизиологическим обоснованием ее использования у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом, так как она влияет на механизмы развития, хронизации и прогрессирования данной патологии.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности препарата УДХК у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 36 пациентов с верифицированной НАЖБП (стеатоз печени), ассоциированной с метаболическим синдромом. Средний возраст пациентов составил $43,0 \pm 3,9$ года. Жировая инфильтрация печени и степень ее выраженности верифицировалась посредством сонографического исследования печени и желчного пузыря и была выявлена у всех пациентов. Метаболический синдром был диагностирован на основании стандартных критериев [7].

Включенные в исследование пациенты были разделены на 2 группы: пациенты основной группы ($n = 21$) получали препарат УДХК (препарат «Урдокса», производство ЗАО «Фармпроект») в дозировке 15 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 2 месяцев; пациенты контрольной группы ($n = 15$) получали гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г в сутки в течение 2 месяцев.

Каждому пациенту до и после лечения были проведены следующие исследования:

1. Клинический анализ крови.
2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубин, холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП).
3. УЗИ печени.
4. Измерение массы тела и определение индекса массы тела (ИМТ).
5. Биоимпедансный анализ компонентного состава организма с помощью прибора «Диамант-АСТ» (определение абсолютного и относительного количества жировой ткани в организме).
6. Микробиологическое исследование фекалий (определение качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки). [2, 6].
7. Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии по методу Г. А. Осипова [4, 5].

Оценка эффективности терапии и безопасности изучаемого препарата УДХК выполнялась на основании динамики изучаемых показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы *SPSS Statistics 17.0* (SPSS Inc., США), с использованием методов непараметрической статистики. Для сравнения основной группы с контрольной использовался критерий Манна–Уитни, для сравнения динамики значений показателей в основной группе по типу «до — после» использовался критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязей показателей был использован коэффициент корреляции Пирсона.

Исследование было выполнено на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Микробиологическое исследование фекалий было проведено на кафедре микробиологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России.

Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии по методу Г. А. Осипова было проведено в лаборатории «Центр дисбиозов».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех включенных в исследование пациентов присутствовали как минимум два кластера метаболического синдрома. Наличие одновременно двух кластеров метаболического синдрома было выявлено у 69,2% пациентов (у 30,8% включенных в исследование пациентов встречалось сочетание артериальной гипертензии (АГ) и нарушения толерантности к глюкозе, у 15,4% — сочетание АГ и снижения уровня ЛПВП, у 15,4% — сочетание АГ и гипертриглицеридемии). У остальных 30,8% пациентов было выявлено наличие одновременно трех кластеров метаболического синдрома (сочетание АГ, гипертриглицеридемии и нарушения толерантности к глюкозе).

Динамика результатов клинического и биохимического анализа крови

У всех включенных в исследование пациентов не было выявлено отклонений показателей клинического анализа крови от нормальных значений как до, так и после курса лечения.

После курса лечения препаратом УДХК наблюдали улучшение биохимических показателей крови, свидетельствующих в пользу нормализации функции печени и липидного обмена. У пациентов основной группы после проведенного курса лечения было выявлено статистически значимое снижение уровня АЛТ ($63,1 \pm 9,7$ ЕД/л до лечения, $42,7 \pm 10,6$ ЕД/л после лечения, $p < 0,05$), снижение уровня АСТ ($57,1 \pm 12,5$ ЕД/л до лечения, $49,4 \pm 11,4$ ЕД/л после лечения, $p < 0,05$). Уровень ГГТП снизился, но различия не были статистически значимыми ($59,9 \pm 15,3$ ЕД/л до лечения, $56,6 \pm 18,4$ ЕД/л после лечения, $p > 0,05$).

У пациентов контрольной группы отмечена тенденция к нормализации биохимических показателей (снижение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП), различия не были статистически значимыми.

На фоне лечения у пациентов обеих групп обнаружено статистически не значимое снижение уровня общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, уровень ЛПВП не изменился.

Динамика исследуемых биохимических показателей в группах статически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Динамика массы тела и количества жировой ткани в организме у пациентов основной группы

У всех включенных в исследование пациентов отмечалась избыточная масса тела, значение ИМТ превышало 25 кг/м².

В соответствии с нормативом биоимпедансного анализа состава организма количество жировой ткани в организме мужчин не должно превышать 25%, у женщин не должно превышать 30% от массы тела [3]. У 33 (92%) пациентов, включенных в исследование, количество жировой ткани превышало допустимые значения.

После курса лечения препаратом УДХК у пациентов основной группы отмечена тенденция к нормализации массы тела и статистически значимое снижение количества жировой ткани в организме. Динамика ИМТ и количества жировой ткани представлены на *рис. 1*. В контрольной группе масса тела и количество жировой ткани не изменились.

Динамика качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки



Рис. 1. Динамика ИМТ и количества жировой ткани после курса лечения препаратом УДХК. По оси абсцисс — показатели, по оси ординат — значения показателей * Изменение жировой массы статистически значимо (уровень значимости $< 0,05$).

Микробиологическое обследование фекалий включало выделение бифидобактерий, бактероидов, лактобактерий, кишечных палочек с типичными и атипичными свойствами, условно патогенных и патогенных энтеробактерий, неферментирующих грамотрицательных бактерий, стафилококков, гемолитических форм микроорганизмов, энтерококков, дрожжеподобных грибов рода *Candida*.

По результатам бактериологического анализа фекалий у пациентов с НАЖБП и метаболическим синдромом отмечалось снижение количества представителей облигатной составляющей микрофлоры,

главным образом бифидобактерий и бактероидов. По данным микробиологического исследования фекалий, у 25 (71%) включенных в исследование пациентов выявлено снижение количества бифидобактерий, у 27 (76%) пациентов было снижено количество бактероидов, у 12 (33%) было уменьшено количество энтерококков и только у 5 (14%) пациентов выявлено снижение количества лактобактерий.

Динамика показателей микрофлоры толстого кишечника у пациентов основной группы на фоне лечения УДХК представлена на рис. 2.

После курса лечения препаратом УДХК у пациентов основной группы наблюдалось статисти-

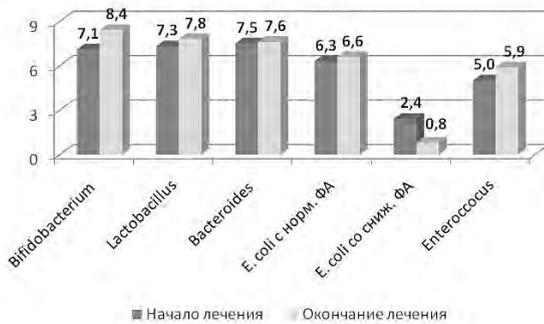


Рис. 2. Динамика основных показателей микрофлоры толстого кишечника после курса лечения препаратом УДХК. По оси абсцисс — показатели бактериологического анализа фекалий, по оси ординат — значение показателя $-lg$ КОЕ/г фекалий

чески значимое повышение уровня бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, отмечалась тенденция к повышению количества бактероидов и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью.

В контрольной группе пациентов статистически значимых различий между показателями до и после лечения выявлено не было, в результате микробиологического исследования фекалий отмечена тенденция к повышению уровня бифидобактерий и бактероидов.

Динамика исследуемых показателей бактериологического анализа фекалий в группах статически значимо не различалась ($p > 0,05$).

Исследование метаболитов микроорганизмов в крови с помощью метода газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии

С помощью данного метода были определены концентрации метаболитов 57 микроорганизмов, общая микробная нагрузка и уровень эндотоксина (липополисахаридов), диагностически значимыми считались отклонения концентрации определяемого в крови метаболита от нормального значения в 2 и более раз.

В результате определения концентрации микробных метаболитов у включенных в исследование пациентов было выявлено снижение уровня метаболитов бифидобактерий и лактобактерий по сравнению с референтными значениями. Значимое снижение уровня метаболитов бифидобактерий отмечено



Рис. 3. Распределение включенных в исследование пациентов в зависимости от уровня микробных метаболитов. По оси абсцисс — определяемые показатели, по оси ординат — частота выявления

у 27 (75%) включенных в исследование пациентов, значимое снижение уровня метаболитов лактобактерий — у 7 (19%) пациентов.

Общая микробная нагрузка соответствовала референтному уровню у 33 (92%) пациентов, но уровень эндотоксинов микроорганизмов (липополисахаридов) превышал допустимые значения в 2 и более раз у 27 (76%) больных. Распределение пациентов в зависимости от уровня микробных метаболитов представлено на рис. 3.

Результаты исследования уровня микробных метаболитов методом газожидкостной хроматографии — масс-спектрометрии продемонстрировали снижение у большинства пациентов уровня метаболитов лактобактерий.

После курса лечения у 15 (72%) пациентов основной группы отмечено увеличение уровня метаболитов как бифидо-, так и лактобактерий по сравнению с исходными значениями на фоне снижения уровня микробных эндотоксинов и общей микробной нагрузки (динамика медианы уровня метаболитов бифидобактерий и лактобактерий представлена на рис. 4), но полученные изменения не были статистически значимыми.

По результатам анализа данных хроматографии — масс-спектрометрии установлены статистически значимые корреляционные связи между

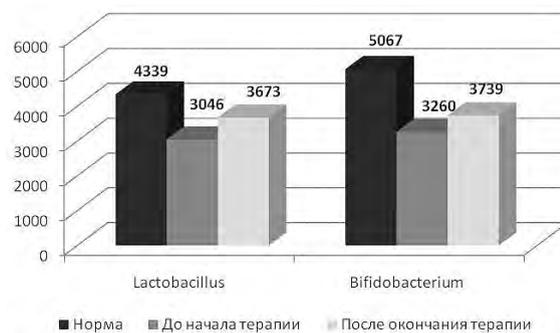


Рис. 4. Динамика уровня метаболитов лактобактерий и бифидобактерий у пациентов после курса лечения препаратом УДХК. По оси абсцисс — определяемые показатели, по оси ординат — значение показателя (к/г $\times 105$)

уровнями микробной нагрузки и эндотоксинов и уровнями некоторых микробных метаболитов. Уровень общей микробной нагрузки коррелировал с уровнем метаболитов *Staphylococcus spp.* (положительная связь средней силы, $r = 0,570$), *Lactococcus spp.* (положительная связь средней силы, $r = 0,503$), *Clostridium spp.* (положительная связь средней силы, $r = 0,599$), *Streptomyces spp.* (положительная связь средней силы, $r = 0,539$), *H. pylori* (сильная положительная связь, $r = 0,892$). Уровень эндотоксинов коррелировал с уровнем метаболитов микроскопических грибов (ситостерол и кампестерол) (сильная положительная связь, $r = 0,876$ и $r = 0,833$ соответственно), *Bacteroides fragilis* (сильная положительная связь, $r = 0,945$), *Bacteroides rumenicola* (положительная связь средней силы, $r = 0,681$).

В контрольной группе уровни метаболитов бифидобактерий и лактобактерий практически не претерпели изменений, отмечена тенденция к снижению общей микробной нагрузки и уровня микробных эндотоксинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О. М. Драпкина, Д. С. Гавцולהва, В. Т. Ивашкин // Рос. мед. вести. — 2010. — № 2. — С. 72–78.
2. Иванов, В. П. Совершенствование методов диагностики дисбактериоза толстого кишечника: информационное письмо / В. П. Иванов. — СПб., 2002. — С. 31.
3. Николаев, Д. В. Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д. В. Николаев, А. В. Смирнов, И. Г. Бобринская, С. Г. Руднев. — М.: Наука, 2009. — С. 392.
4. Осипов, Г. А. Количественный *in situ* микробиологический анализ по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии / Г. А. Осипов, Н. Ф. Федосова, К. В. Лядов // Здоровоохранение и мед. технол. — 2007. — № 5. — С. 20–23.
5. Осипов, Г. А. Хромато-масс-спектрометрический анализ микроорганизмов и их сообществ в клинических пробах при инфекциях и дисбиозах / Г. А. Осипов // Химический анализ в медицинской диагностике. — М.: Наука. — 2010. — С. 293–368.
6. ОСТ 91500. 11. 004–2003 (приложение). Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утвержден приказом Минздрава РФ от 9 июня 2003. — № 231. — 82 с.
7. Чазова, И. Е. Метаболический синдром / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка. — М.: Media Medica. — М., 2004. — С. 47–49.
8. Bedogni, G. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos Nutrition and Liver Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // Hepatology. — 2005. — Vol. 42. — P. 44–52.
9. Bellentani, S. Epidemiology of non — alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioli, M. Marino, G. Bedogni // Dig. Dis. — 2010. — Vol. 28. — P. 155–161.
10. Franco-Bourland, R. The liver is the key organ for the development of metabolic syndrome / R. Franco-Bourland, N. Mendez-Sanchez // Annals of Hepatology. — 2011. — Vol. 10, № 2. — P. 216–217.
11. Hojo, M. Pharmacological therapy of nonalcoholic steatohepatitis. / M. Hojo, S. Watanabe // Hepatol Res. — 2011. — Vol. 41, № 3. — P. 209–216.
12. Lam, B. Novel treatment strategies for patients with nonalcoholic fatty liver disease / B. Lam, Z. M. Younossi // Clin. Invest. — 2011. — Vol. 1, № 2. — P. 229–239.
13. Miyaki, T. Pitavastatin inhibits hepatic steatosis and fibrosis in non — alcoholic steatohepatitis model rats / T. Miyaki, S. Nojiri, N. Shinkai, A. Kusakabe, K. Matsuura, E. Iio, S. Takahashi, G. Yan, K. Ikeda, T. Joh // Hepatol. Res. — 2011. — Vol. 41, № 4. — P. 375–385.
14. Sohrabpour, A. A. Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis in Iran: A Population based Study / A. A. Sohrabpour, H. Rezvan, S. Amini-Kafiabad, M. R. Dayhim, S. Merat, A. Pourshams // Middle East J. Dig. Dis. — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 14–19.
15. Sung, K. C. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes / K. C. Sung, S. H. Kim // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96, № 4. — P. 1093–1097.

Статистически значимой разницы между группами в динамике показателей получено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности УДХК (препарат «Урдокса»), назначаемой в дозе 15 мг/кг в сутки в 2 приема пациентам НАЖБП, ассоциированной с метаболическим синдромом.

Лечение УДХК способствует улучшению функции печени и снижению печеночных показателей биохимического анализа крови. После курса лечения УДХК наблюдается снижение массы тела и уменьшение количества жировой ткани в организме; отмечается гармонизация кишечного микробиоценоза за счет увеличения количества облигатной составляющей микрофлоры кишечника, снижения общей микробной нагрузки и уменьшения количества эндотоксинов.