

Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени

М.А. Рассказова¹, С.В. Воробьев², Е.Н. Бутова^{✉2}

¹МБУЗ «Городская больница №6», Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Аннотация

Цель. Исследовать влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на степень стеатоза, показатели углеводного, липидного обмена, массы тела у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Материалы и методы. Проспективное когортное сравнительное исследование включало 36 пациентов с СД и НАЖБП. Пациенты получали УДХК в дозе 15 мг/кг/сут в течение 6 мес, а также соблюдали рекомендации по изменению образа жизни с помощью диеты и физических упражнений. Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, определен коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

Результаты. По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). Результаты нашего исследования показали, включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела. Наибольший результат достигнут в снижении объема талии, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД и сердечно-сосудистых заболеваний. Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля.

Заключение. Проведенное исследование продемонстрировало положительный эффект препарата УДХК (Урсофальк) на уменьшение степени стеатоза печени, на показатели углеводного, липидного обмена, массу тела у пациентов с СД в сочетании с НАЖБП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота, стеатометрия, ожирение, атерогенность, КУЗTM, TAI, TSI

Для цитирования: Рассказова М.А., Воробьев С.В., Бутова Е.Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Терапевтический архив. 2023;95(4):316–321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

Maria A. Rasskazova¹, Sergey V. Vorobyev², Helen N. Butova^{✉2}

¹City Hospital №6, Rostov-on-Don, Russia;

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Aim. To investigate the effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the degree of steatosis, indicators of carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Materials and methods. A prospective cohort comparative study included 36 patients with DM and NAFLD. Patients received UDCA at a dose of 15 mg/kg/day for 6 months, and also followed the recommendations for lifestyle changes through diet and exercise. To compare the results obtained during the study, a control group of patients was recruited that met the criteria for inclusion in the study. The statistical analysis included an assessment of the normality of the distribution of quantitative indicators, followed by the determination of the mean values and standard deviation or medians and quartiles, depending on the nature of the distribution, the reliability coefficient was determined by the Student, by Wilcoxon. Statistical processing was carried out in the Statistica 10 program.

Results. According to the results of the study, a positive trend was noted in the change in the severity of fatty hepatosis. During the study, a statistically significant decrease in the level of ALT, AST was achieved in the group receiving UDCA (Ursafalk). The results of our study showed that the inclusion of UDCA (Ursafalk) in complex hypoglycemic therapy provides an additional improvement in carbohydrate metabolism. The obtained indicators in the course of the study demonstrate the positive effect of UDCA on weight loss. The greatest result was achieved in reducing waist, which is a positive prognostic factor in reducing the development and progression of NAFLD, diabetes and cardiovascular diseases. Positive changes were observed in relation to the lipid profile.

Conclusion. The study demonstrated the positive effect of the drug UDCA (Ursafalk) on reducing the degree of liver steatosis, on carbohydrate, lipid metabolism, body weight in patients with DM in combination with NAFLD.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, ursodeoxycholic acid, steatometry, obesity, atherogenicity, CUZ, TAI, TSI

For citation: Rasskazova MA, Vorobyev SV, Butova HN. Possibilities for the use of ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(4):316–321. DOI: 10.26442/00403660.2023.04.202125

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бутова Елена Николаевна** – канд. мед. наук, доц. каф. гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РостГМУ.
E-mail: abutova@yandex.ru; ORCID: 0009-0000-2670-3642

✉ **Helen N. Butova.** E-mail: abutova@yandex.ru;
ORCID: 0009-0000-2670-3642

Введение

Одно из самых распространенных заболеваний в мире – сахарный диабет (СД), а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитых странах. В клинической практике сочетание СД 2-го типа (СД 2) и НАЖБП встречается у 60–80% пациентов [1]. СД 2 и НАЖБП у пациента увеличивают риск смерти от заболевания печени в 22 раза по сравнению с 2–3-кратным увеличением риска смерти для пациентов с НАЖБП без диабета [2]. НАЖБП у пациентов с СД 2 связана с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – ССЗ (основной причиной смерти пациентов с СД 2) [2]. Для постановки диагноза НАЖБП используется большое количество клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАЖБП с формированием и прогрессированием фиброза печени. Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом [3]. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики. Длительное время основным нерешенным вопросом неинвазивной диагностики являлось отсутствие возможности оценить степень стеатоза печени, поэтому появление в клинической практике метода, позволяющего определять не только наличие, но и степень стеатоза, представляет интерес [4]. Стеатометрия как новый метод получения и оценки ультразвукового изображения все шире входит в повседневную клиническую практику. По данным М. Lurşor-Platon и соавт., наибольшая диагностическая ценность данного метода применима при степени стеатоза 2 и 3 [5]. Современное лечение НАЖБП включает в себя нехирургические и хирургические методики, при этом эффективность терапевтических подходов остается предметом дискуссий и объясняет активное их изучение. Основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и НАСГ, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [6]. Важным фактором в лечении НАЖБП служит коморбидность, поэтому оптимальный препарат должен обладать плеiotропным действием. Известно, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами. Монотерапия УДХК в дозе 12–15 мг/кг в день на протяжении 2 лет показывает снижение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с плацебо, а комбинированная схема лечения с витамином Е приводит к снижению гистологической активности [7]. Применение УДХК в более высоких дозах 28–35 мг/кг в день на протяжении года ассоциировано со снижением и нормализацией АЛТ, сывороточных маркеров фиброза, улучшением гликемии и снижением инсулинорезистентности при сравнении с плацебо [8]. УДХК также обладает собственным гиполлипидемическим эффектом, снижая уровень общего холестерина (ОХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9]. В метаанализах А. Sánchez-García и соавт. (2018 г.) и L. Simental-Mendia и соавт. (2019 г.) показано влияние УДХК на еще один кар-

диометаболический фактор риска и в то же время один из факторов патогенеза НАЖБП – параметры гликемии [9, 10]. Все это делает УДХК многообещающей молекулой в лечении НАЖБП. На фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Оптимальным препаратом УДХК является референтный для Евросоюза, США и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

Материалы и методы

С целью оценки влияния УДХК на показатели углеводного и липидного обмена проведено проспективное когортное сравнительное исследование. Критерии включения в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 70 лет;
- СД (с длительностью течения не менее 5 лет);
- НАСГ, подтвержденный повышенным уровнем ферментов печени (АЛТ, аспаратаминотрансферазы – АСТ, γ -глутамилтранспептидазы – ГГТП), индексом жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index – FLI), индексом стеатоза печени (Hepatic Steatosis Index – HSI) и ультразвуковым исследованием печени.

Критерии исключения:

- вирусный, аутоиммунный, холестатический гепатит;
- злоупотребление алкоголем (вопросник CAGE);
- использование препаратов с гепатотоксическим потенциалом;
- СД 1-го типа;
- парентеральное питание;
- голодание;
- тяжелые соматические и психические заболевания.

На первом скрининге у пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, расчет индекса массы тела – ИМТ, объем талии – ОТ, объем бедер – ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза, гликированный гемоглобин – HbA_{1c} , билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, ГГТП, ОХС, ЛПНП, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, триглицериды – ТГ). Рассчитаны FLI (на основании ОТ, ИМТ, уровня ТГ, ГГТП), HSI (на основании пола, АЛТ, АСТ, ИМТ, наличия СД 2). Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы КУЗ™ (TAI, TSI дБ/см/МГц), и сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. Для проведения исследования использовался конвексный датчик SA1-7A. Пациент находился в горизонтальном положении на спине. Через межреберный промежуток определялся срез ткани печени. Включалась программа КУЗ™. Область интереса устанавливалась на глубину 2 см от капсулы печени до 8 см глубины, свободная от сосудов. Измерения проводили при задержке дыхания, однако не на глубоком вдохе. Вычисляли коэффициент затухания ультразвуковой волны и коэффициент поглощения луча в паренхиме печени.

По результатам первого скрининга в исследование включены 35 пациентов (основная группа), средний возраст которых составлял 58,34 года, лиц мужского пола – 17,

Рассказова Мария Алексеевна – врач-эндокринолог МБУЗ «ГБ №6». ORCID: 0000-0002-2085-6055

Maria A. Rasskazova. ORCID: 0000-0002-2085-6055

Воробьев Сергей Владиславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7884-2433

Sergey V. Vorobyev. ORCID: 0000-0001-7884-2433

женского – 18. У всех пациентов индекс FLI – более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени. HSI оказался более 36, что указывало на наличие НАЖБП. По данным технологии КУЗ, доля пациентов в основной группе с количественными значениями стеатоза S2 – 2,9% (1 пациент), S3 – 97,1% (34 пациента). Пациентов с стеатозом печени S1 и S0 не отмечено. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов отмечались: дислипидемия – у 32 пациентов, ожирение – у 24, избыточная масса тела зарегистрирована у 9. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 19 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 1 больного. У 8 пациентов из группы исследования в анамнезе отмечены ССЗ и их осложнения (острый инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения). Пациенты с зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты, а именно ингибиторы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам назначена УДХК (Урсофальк) в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела на срок 6 мес, а также проведена беседа по коррекции образа жизни, а именно увеличение аэробных физических нагрузок (не менее 30 мин в день) и изменение режима питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, увеличение потребления продуктов, обогащенных клетчаткой). Повторный скрининг антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес.

Для сравнения результатов, полученных в ходе исследования, набрана контрольная группа пациентов, соответствующая критериям включения в исследование. У пациентов оценены антропометрические показатели (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ), проведены лабораторные исследования (глюкоза, HbA_{1c} , билирубин общий, билирубин прямой, АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, ГГТП, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), рассчитаны FLI и HSI. Оценка степени стеатоза печени проведена на экспертном ультразвуковом аппарате Samsung RS85A, данные оценены с помощью программы КУЗ™ (ТАI, TSI дБ/см/МГц), и сделан расчет B-mode Hamaguchi Score System. В контрольную группу включены 20 пациентов. Средний возраст больных составил 58,1 года. Лиц мужского пола в исследовании – 10, лиц женского пола – 10. Все пациенты имели FLI более 60, что подтверждало наличие стеатоза печени, HSI – более 36, что указывало на наличие НАЖБП. При количественном определении стеатоза, по данным технологии КУЗ, в контрольной группе все пациенты (20 человек) имели степень S3. Большая часть пациентов в ходе исследования находилась на таблетированной сахароснижающей терапии. В числе коморбидных заболеваний и патологических состояний у пациентов зарегистрированы: дислипидемия – у 17, ожирение – у 14, избыточная масса тела – у 5. Ожирение 1-й степени зафиксировано у 7 пациентов, ожирение 2-й степени – у 4, ожирение 3-й степени – у 3. Пациенты с зарегистрированной дислипидемией применяли гиполипидемические лекарственные препараты группы редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А. В качестве лечения НАСГ пациентам рекомендовано изменение образа жизни, а именно проведена беседа по коррекции питания (ограничение потребления легкоусвояемых углеводов, жиров животного происхождения, обогащение рациона продуктами, содержащими клетчатку) и увеличению ежедневной физической активности (аэробные физические нагрузки не менее 30 мин в день). Повторный скрининг

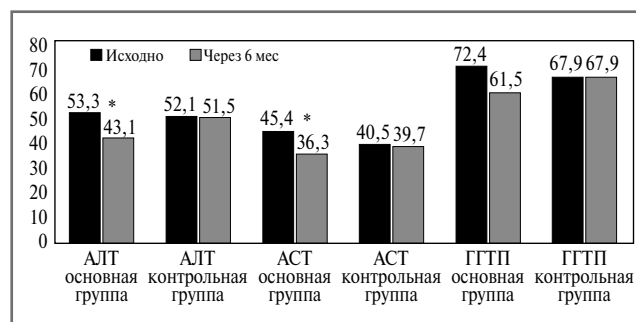


Рис. 1. Динамика АЛТ, АСТ, ГГТП.

*Здесь и далее в табл. 1, на рис. 2: статистическая значимость различий между группами ($p < 0,05$).

Fig. 1. Dynamics of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase.

антропометрических, лабораторных и инструментальных данных проведен через 6 мес.

Статистический анализ включал в себя оценку нормальности распределения количественных показателей с последующим определением средних значений и стандартного отклонения или медиан и квартилей в зависимости от характера распределения, рассчитан коэффициент достоверности по Стьюденту, по Вилкоксоу. Статистическая обработка проведена в программе Statistica 10.

Результаты

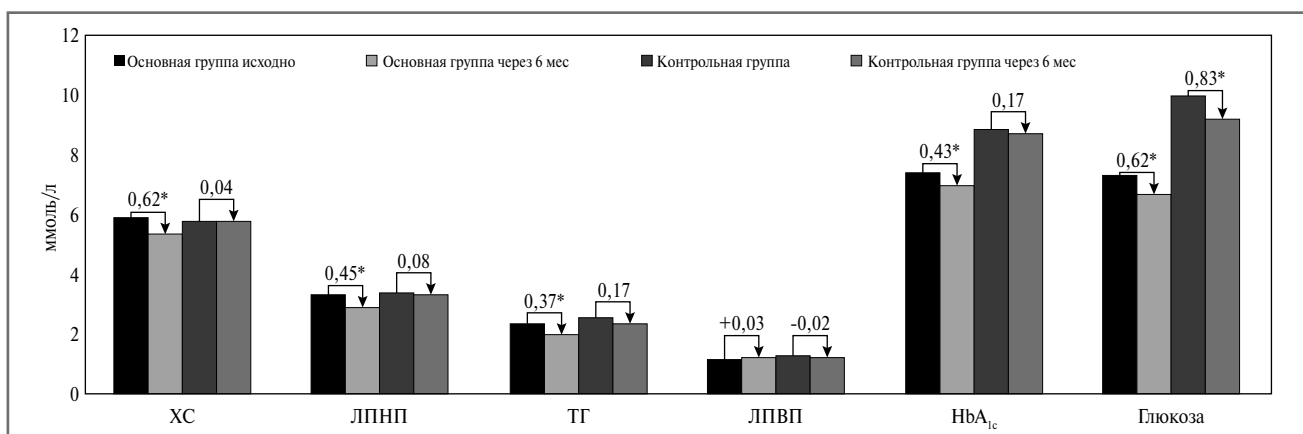
По результатам исследования положительная динамика на фоне проведенной терапии наблюдалась в снижении степени воспаления в печени и уменьшении выраженности стеатоза. В основной группе динамика изменений показателей стеатоза печени по программе КУЗ: уменьшение степени стеатоза TSI (с 102,3 до 100,16 дБ/см/МГц; $p < 0,05$), уменьшение B-mode Hamaguchi Score System (с 4,71 до 4,09; $p < 0,05$). Также в основной группе положительный результат зарегистрирован в снижении степени стеатоза ТАI (с 0,88 до 0,85 дБ/см/МГц). Изменение ферментов печени в основной группе: снижение АЛТ (с 53,5 до 43,17 Ед/л; $p < 0,05$), снижение АСТ (с 45,47 до 36,37 Ед/л; $p < 0,05$), снижение ГГТП (с 72,43 до 61,57). В контрольной группе отмечено менее выраженное снижение показателей степени стеатоза TSI (с 102,51 до 102,42 дБ/см/МГц). При оценке B-mode Hamaguchi Score System в контрольной группе зафиксировано снижение показателя (с 4,40 до 3,80). При анализе показателя ТАI в контрольной группе зарегистрировано повышение (с 0,86 до 0,87 дБ/см/МГц). Как видно из данных, представленных на рис. 1, в контрольной группе отмечалась достоверно минимально положительная динамика изменений ферментов печени: снижение АЛТ (с 52,17 до 51,56 Ед/л), снижение АСТ (с 40,52 до 39,75 Ед/л), снижение ГГТП (с 67,95 до 67,90).

Как видно из данных, представленных в табл. 1, результаты количественной ультразвуковой стеатометрии в основной группе показывают уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 с 97,1 до 82,9% через 6 мес наблюдения. У 2 (5,7%) пациентов через 6 мес зарегистрирован стеатоз S1, а у 4 (11,4%) пациентов через 6 мес – стеатоз S2 ($p < 0,05$). В контрольной группе только у 1 пациента через 6 мес изменилась степень выраженности стеатоза (с S3 на S2).

ОХС в основной группе через 6 мес снижен в среднем на 0,62 ммоль/л, ЛПНП – на 0,45 ммоль/л ($p < 0,05$). Уровень ТГ снизился на 0,37 ммоль/л, отмечался рост ЛПВП с 1,19 до 1,22 ммоль/л. В контрольной группе ОХС снижен

Таблица 1. Распределение пациентов с учетом степени выраженности стеатоза печени (S1–S3) согласно данным количественной ультразвуковой стеатометрии**Table 1. Distribution of patients by degree of liver steatosis (S1–S3) based on quantitative ultrasound steatometry**

| Степень выраженности стеатоза | Стеатоз печени S1 | Стеатоз печени S2 | Стеатоз печени S3 |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------|
| Основная группа исходно | 0% | 2,9% (1 пациент) | 97,1% (34 пациента) |
| Основная группа через 6 мес | 5,7% (2 пациента) | 11,4% (4 пациента) | 82,9% (29 пациентов) |
| Контрольная группа исходно | 0% | 0% | 100% (20 пациентов) |
| Контрольная группа через 6 мес | 0% | 5% (1 пациент) | 95% (19 пациентов) |

**Рис. 2. Динамика липидного (ХС, ЛПНП, ТГ, ЛПВП) и углеводного обмена (HbA_{1c}, глюкоза крови).****Fig. 2. Dynamics of lipid and carbohydrate metabolism (HbA_{1c}, blood glucose).**

в среднем на 0,04 ммоль/л, ЛПНП – на 0,08 ммоль/л, ТГ – на 0,17 ммоль/л. В отличие от группы, получавшей лечение УДХК, в группе контроля отмечено снижение ЛПВП на 0,02 ммоль/л.

Положительные результаты достигнуты в улучшении углеводного обмена у пациентов. Наблюдались снижение уровня HbA_{1c} с 7,46 до 7,03%, уменьшение гликемии с 7,4 до 6,78 ммоль/л в основной группе ($p \leq 0,05$). В контрольной группе получено снижение уровня глюкозы крови (с 10,06 до 9,23 ммоль/л), снижение уровня HbA_{1c} (с 8,93 до 8,76%); **рис. 2**.

Многие пациенты в основной группе через 6 мес достигли положительных результатов в снижении массы тела. В среднем масса тела пациентов снизилась с 89 до 82,46 кг, ИМТ уменьшился с 31,43 до 29,51, ОТ – со 119,51 до 110 см, ОБ – со 120,03 до 111,09 см. В контрольной группе отмечалось снижение массы тела (с 96,25 до 95,85 кг), ОТ (с 119,7 до 119,45 см). ОБ за время исследования не изменился.

Обсуждение

По результатам исследования отмечена положительная динамика в изменении выраженности жирового гепатоза. В основной группе показатель TSI снижен на 2,1%, B-mode Namaguchi Score System – на 14% ($p < 0,05$). В контрольной группе снижение B-mode Namaguchi Score System оказалось равнозначно группе исследования и составило 14%. Результаты показателей TAI и TSI контрольной группы оказались неоднозначны: по одному из значений (TSI) зарегистрировано снижение на 0,09%, а по другому значению (TAI) отмечено повышение на 1,16%.

Однако если посмотреть результаты количественной ультразвуковой стеатометрии исходно и через 6 мес, в основной группе отмечается уменьшение числа пациентов со стеатозом S3 на 14,2% (с 97,1 до 82,9%; $p < 0,05$), увеличение

числа пациентов со стеатозом S2 на 8,5% (с 2,9 до 11,4%; $p < 0,05$) и появление пациентов со стеатозом S1 (5,7%). Результаты 6-месячного исследования демонстрируют преимущество группы, принимающей УДХК (Урсофальк), над группой контроля в уменьшении числа пациентов с продвинутыми стадиями стеатоза.

В ходе исследования достигнуто статистически значимое снижение уровня АЛТ, АСТ в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). В среднем снижение АЛТ составило 18,8%, АСТ – 20,02% ($p < 0,05$). В контрольной группе снижение АЛТ за период наблюдения составило 1,17%, а АСТ – 0,07%, что, очевидно, демонстрирует положительное влияние УДХК на лечение коморбидных пациентов с НАЖБП и СД 2.

Положительные изменения наблюдались в отношении липидного профиля. За время исследования уровень ОХС снизился на 10,4%, ЛПНП – на 13,6%. В контрольной группе также отмечено изменение липидограммы: ОХС снизился так же, как и в группе наблюдения, на 10,4%, ЛПНП нормализовались не так значительно, как в группе, получавшей лечение УДХК (препаратом Урсофальк): показатель снизился на 2,4%. Уровень ТГ уменьшился на 15,4% в основной группе, в контрольной – на 6,6%. Уровень ЛПВП за период наблюдения в основной группе вырос на 2,4%, тогда как в группе контроля уменьшился на 1,6%, что является плохим прогностическим признаком в развитии ССЗ.

Положительные изменения в углеводном обмене зафиксированы в целом ряде исследований на фоне приема УДХК в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет. В систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном в 2018 г. [10], продемонстрировано значимое снижение уровня глюкозы крови натощак после терапии УДХК (ОМУ -3,30 мг/дл, 95% доверительный интервал – ДИ -6,36– -0,24, $p = 0,034$; $I^2 = 28,95\%$), концентрации HbA_{1c}

(ОМУ $-0,41$ мг/дл, 95% ДИ $-0,81$ – $-0,01$, $p=0,042$; $I^2=0\%$) и инсулина в плазме (ОМУ $-1,50$ мг/дл, 95% ДИ $-2,81$ – $-0,19$, $p=0,025$; $I^2=67,90\%$), что свидетельствует о положительном влиянии на углеводный обмен. Японские ученые продемонстрировали в своем исследовании влияние УДХК на секрецию глюкагоноподобного пептида 1, стимулирующего секрецию и синтез инсулина β -клетками поджелудочной железы [11]. Это исследование показало снижение уровня HbA_{1c} после добавления УДХК к ситаглиптину [от $7,1\pm 1,1$ до $6,6\pm 0,9\%$ (от $54,1$ до $48,6$ ммоль/моль); $p=0,04$].

Результаты нашего исследования показали, что включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена. У пациентов, принимающих УДХК (Урсофальк), наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 6%, уровня глюкозы – на 8,4%, тогда как в контрольной группе уровень HbA_{1c} снижен на 1,9%, глюкозы – на 7,8%. Таким образом, включение УДХК (Урсофальк) в комплексную сахароснижающую терапию дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена, в частности снижение HbA_{1c} на 0,4 ммоль, что является значимым клиническим результатом.

У больных отмечена положительная динамика в снижении массы тела, а также уменьшении ОТ и ОБ. Снижение массы тела в период наблюдения составило 7,4% в группе, принимающей УДХК (Урсофальк). В контрольной группе отмечалось снижение массы тела на 0,45%, ОТ уменьшился на 8% в основной группе, на 0,21% в контрольной группе. ОБ уменьшился на 7,7% в основной группе и не изменился в контрольной группе. Наибольший результат достигнут в снижении ОТ, что является положительным прогностическим фактором в снижении развития и прогрессирования НАЖБП, СД 2 и ССЗ. Полученные показатели в ходе исследования демонстрируют положительное влияние УДХК на снижение массы тела.

Несомненно, положительный эффект обусловлен действием УДХК (Урсофальк), оказывающим прямое гепатопротекторное действие и уменьшающим гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Как уже упоминалось выше, молекула обладает метаболическим и плейотропным действием, оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных, более гидрофобных и потенциально токсичных соединений, а также воздействует на фарнезидные рецепторы, оказывая антифибротическое действие. УДХК уменьшает выраженность стеатоза печени, выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на АМР-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax [12]. Помимо этого желчные кислоты (ЖК) действуют как метаболически активные сигнальные молекулы, контролирующие печеночный липогенез *de novo*, экспорт липопротеидов очень низкой плотности, участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гли-

когена и чувствительности к инсулину [9, 13]. Гипогликемический эффект УДХК возможен за счет стимуляции TGR5 ЖК, которая приводит к усилению секреции глюкагоноподобного пептида 1 энтерохроматофинными клетками тонкого кишечника, она в свою очередь стимулирует глюкозозависимое выделение инсулина β -клетками поджелудочной железы. Активация TGR5 адипоцитов бурой жировой ткани и миоцитов скелетной мускулатуры увеличивает расход энергии и потребление кислорода, тем самым способствуя снижению инсулинорезистентности [14]. FXR-опосредованное действие ЖК приводит к усилению продукции гликогена и уменьшению липогенеза в печени, тем самым способствуя уменьшению продукции глюкозы гепатоцитами и повышению чувствительности к инсулину [15–17].

Заключение

Таким образом, на основании данных, полученных в ходе исследования, несмотря на небольшое число больных, можно сделать вывод, что включение УДХК (Урсофальк) в комплексную терапию пациентов с СД 2 в сочетании с НАЖБП помимо уменьшения степени стеатоза печени положительно влияет на показатели липидного обмена, массу тела, дает дополнительное улучшение показателей углеводного обмена в составе комплексной сахароснижающей терапии.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Список сокращений

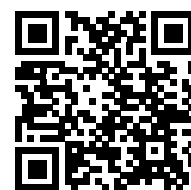
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ЖК – желчные кислоты
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОБ – объем бедер

ОТ – объем талии
ОХС – общий холестерин
СД – сахарный диабет
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
FLI (Fatty Liver Index) – индекс жировой дистрофии печени
 HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
HSI (Hepatic Steatosis Index) – индекс стеатоза печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lazo M, Solga S, Horska A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:2156-63. DOI:10.2337/dc10-0856
2. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev*. 2010;11:430-45. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
3. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
4. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015;12(113):57-64 [Bakulin IG, Sandler YuG, Keiyan VA, et al. Noninvasive assessment of hepatic steatosis: myth or reality? *Doctor.ru. Gastroenterology*. 2015;12(113):57-64 (in Russian)].
5. Lupșor-Platon M, Stefănescu H, Mureșan D, et al. Noninvasive assessment of liver steatosis using ultrasound method. *Med Ultrason*. 2014;16(3):236-45. DOI:10.11152/mu.2013.2066.163.1mlp
6. Кащенко В.А., Мицинская А.И., Соколов А.Ю., и др. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;3:20-9 [Kaschenko VA, Mitsinskaya AI, Sokolov AY, et al. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic options. *Siberian Medical Review*. 2020;3:20-9 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2020-3-20-29
7. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl. 1):S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
8. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
9. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
10. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
11. Shima KR, Ota T, Kato K, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000469. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
12. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-8. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
13. Trauner M, Claudel T, Fickert P, et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010;28(1):220-4. DOI:10.1159/000282091
14. Драпкина О.М., Фомичева Е.И. Мембранный рецептор желчных кислот TGR5 – новая мишень в изучении метаболических воспалительных и опухолевых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(3):344-50 [Drapkina OM, Fomicheva EI. Membrane bile acid receptor TGR5-A new target in the study of metabolic, inflammatory and neoplastic diseases. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(3):344-50 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-3-344-350
15. Zhang Y, Lee FY, Barrera G. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(4):1006-11. DOI:10.1073/pnas.0506982103
16. Duran-Sandoval D, Cariou B, Percevault F, et al. The farnesoid receptor X modulates carbohydrate metabolism in the liver during the transition from fasting to resuming nutrition. *J Biol Chem*. 2005;280:29971-9. DOI:10.1074/jbc.M501931200
17. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116:1102-9. DOI:10.1172/JCI25604

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.02.2023



OMNIDOCTOR.RU