



Значимость применения урсодезоксихолевой кислоты у молодого полиморбидного пациента с артериальной гипертензией, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай

О.А. Полякова^{✉1}, М.В. Клепикова¹, С.В. Черемушкин^{2,3}, О.Д. Остроумова¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² Частое учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

✉ docpolyakova.olga@gmail.com

Аннотация

В настоящее время полиморбидность характерна не только для больных геронтологического профиля, но и для лиц молодого и среднего возраста, что обусловлено особенностями современного образа жизни. В этом контексте особый интерес представляют заболевания, связанные между собой патогенетически, поскольку в данном случае терапевтические стратегии лечения, основанные на существующем нозологическом подходе, могут не дать должного положительного результата. При этом назначение препаратов, обладающих положительными плеiotропными свойствами, играет очень важную роль, поскольку позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов и избежать полипрагмазии. В настоящей работе рассматривается клинический случай, демонстрирующий особенности тактики ведения молодого полиморбидного пациента с артериальной гипертензией, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени, у которого добавление урсодезоксихолевой кислоты к комплексу терапевтических вмешательств дало положительные эффекты не только со стороны снижения выраженности стеатоза печени, но и со стороны сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Ключевые слова: полиморбидность, коморбидность, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатопротекторы, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Полякова О.А., Клепикова М.В., Черемушкин С.В., Остроумова О.Д. Значимость применения урсодезоксихолевой кислоты у молодого полиморбидного пациента с артериальной гипертензией, ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени: клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (2): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00199

Meaningful use of ursodeoxycholic acid in a young polymorbid patient with arterial hypertension, obesity, and nonalcoholic fatty liver disease: a clinical case

Olga A. Polyakova^{✉1}, Mariya V. Klepikova¹, Sergey V. Cheremushkin^{2,3}, Olga D. Ostroumova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

² Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Moscow, Russia;

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

✉ docpolyakova.olga@gmail.com

Abstract

Currently, polymorbidity is characteristic not only for gerontological patients, but also for persons of young and middle age, which is due to the peculiarities of modern lifestyle. In this context, diseases connected pathophysiology are of particular interest, since in this case the therapeutic treatment strategies based on the existing nosological approach may not give a proper positive result. At the same time, prescribing drugs with positive pleiotropic properties plays a very important role, as it allows to influence several pathophysiological mechanisms at once and avoid polypragmasy. In this article we consider a clinical case demonstrating the features of management tactics of a young polymorbid patient with arterial hypertension, obesity and nonalcoholic fatty liver disease, in whom the addition of ursodeoxycholic acid to the complex of therapeutic interventions gave positive effects not only in reducing the severity of liver steatosis, but also in terms of cardiovascular and metabolic disorders.

Keywords: polymorbidity, comorbidity, nonalcoholic fatty liver disease, hepatoprotectors, ursodeoxycholic acid.

For citation: Polyakova O.A., Klepikova M.V., Cheremushkin S.V., Ostroumova O.D. Meaningful use of ursodeoxycholic acid in a young polymorbid patient with arterial hypertension, obesity, and nonalcoholic fatty liver disease: a clinical case. Clinical review for general practice. 2023; 4 (2): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.2.00199

Введение

Термин «полиморбидность», описывающий наличие у пациента двух и более заболеваний одновременно, все чаще используется в клинической практике [1]. При

этом в настоящее время полиморбидность характерна не только для больных геронтологического профиля, но и для лиц молодого и среднего возраста. Последнее обусловлено особенностями современного образа

жизни, сопряженного с растущей урбанизацией, быстрым ритмом жизни, наличием хронического стресса, гиподинамией, изменением характера питания, увеличением бремени ожирения, артериальной гипертензии (АГ) и других факторов.

Особый интерес в этом контексте представляют заболевания, связанные между собой патогенетически. Поскольку в данном случае терапевтические стратегии лечения, основанные на существующем нозологическом подходе, могут не дать должного положительного результата. В связи с этим в обновленных клинических рекомендациях последних лет блоки лечения пациентов с сочетанной патологией расширяются и уточняются, а также издаются отдельные рекомендации (например, в 2019 г. опубликованы рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения» [1], а в 2021 г. – междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний» [2]), позволяющие врачу более эффективно подходить к персонализации лечения конкретного больного.

Согласно крупным обсервационным исследованиям наиболее частым фенотипом полиморбидности является кардиометаболический фенотип. Так, в систематическом обзоре, включающем информацию о более 70 млн пациентов из 12 стран мира, установлено, что наиболее частым паттерном полиморбидности явилось сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений: среди мужчин – 39–79,8%, среди женщин – 30–55,2% [3]. В популяционном корейском исследовании из 9011 пациентов в возрасте 19–64 лет 54,5% также имели кардиометаболический паттерн полиморбидности [4]. Схожие результаты получены и в нашей стране. Например, в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ) [5] было показано, что мужчины в возрасте 25–64 лет с избыточной массой тела, ожирением 1–3-й степени и абдоминальным ожирением в 45,8%, 64,6–71,9% и 65% случаев страдают АГ соответственно, а женщины в данной возрастной группе – в 38,6%, 51,4–67,8% и 53% случаев соответственно.

Следует отметить, что понятие кардиометаболического фенотипа полиморбидности включает не только хорошо известное сочетание ожирения и АГ, но и неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП). В целом, взаимосвязь ССЗ и НАЖБП представляет особый интерес, поскольку, с одной стороны, данные заболевания широко распространены в популяции, а с другой – имеют общие метаболические факторы риска, такие как ожирение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет (СД). Кроме того, имеются довольно убедительные данные, что НАЖБП – независимый фактор риска ССЗ [6, 7], что позволяет предположить не только единство патогенетических механизмов, отличных от метаболических путей, но и то, что лечение патологии печени, вероятно, может позволить снизить бремя ССЗ.

В настоящей работе рассматривается клинический случай, демонстрирующий особенности тактики ведения мо-

лодого полиморбидного пациента с АГ, ожирением и НАЖБП, у которого добавление урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) к комплексу терапевтических вмешательств дало положительные эффекты не только со стороны снижения выраженности НАЖБП, но и со стороны сердечно-сосудистых и метаболических нарушений.

Клинический случай

Пациент М., 40 лет, финансовый аналитик.

Жалобы на момент обращения на общую слабость, «ноющую» боль в затылочной области, возникающую при психоэмоциональном напряжении, в особенности после работы в ночное время, периодическое ощущение жара в области лица, совпадающее с повышением уровня артериального давления (АД) свыше 140/90 мм рт. ст., определяемом при самоизмерении.

Анамнез болезни: при сборе анамнеза стало известно, что на протяжении последних двух лет отмечается повышение уровня АД, с максимальным подъемом до 150/90 мм рт. ст. По этому поводу пациент к специалистам не обращался, специальное обследование не проходил, наличие гипертонической болезни отрицает. Следует отметить, что в этот же период времени наблюдались значительная прибавка массы тела (≈ 8 –10 кг) и появление одышки при ходьбе в быстром темпе, которые сам пациент связывает с резким снижением уровня физической активности (пациент стал более длительное время работать за компьютером в положении сидя, прекратил посещать тренажерный зал), изменением характера питания (нерегулярные приемы пищи, в том числе в ночное время, употребление в пищу фастфуда) и увеличением количества стрессовых ситуаций на работе (назначение на руководящую должность). При активном расспросе отмечает периодическую тяжесть в правом подреберье после употребления жирной и жареной пищи, повышенную утомляемость, слабость.

При самостоятельном выявлении повышения АД, сопровождаемого головной болью, пациент эпизодически принимал 25 мг каптоприла сублингвально с положительным эффектом. Однако последний месяц эпизоды головной боли участились, в связи с чем пациент и обратился к терапевту по месту жительства.

Анамнез жизни: в детском возрасте перенес ветряную оспу, во взрослом возрасте – миопия средней степени (лазерная коррекция зрения 5 лет назад). Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, СД, вирусные гепатиты, ВИЧ, туберкулез отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Гепатотоксичные лекарственные препараты, биологически активные добавки в последние 6 мес не использовал. Наследственность отягощена по метаболическим нарушениям: мать страдает АГ, СД 2-го типа и желчнокаменной болезнью, отец – АГ, ожирением (со слов, пару лет назад выявили предиабет); бабушка умерла от ишемического инсульта в возрасте 75 лет.

Объективный статус в момент обращения: состояние удовлетворительное. Рост – 175 см, масса

тела – 94,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 30,9 кг/м², окружность талии (ОТ) – 103 см, окружность бедер (ОБ) – 99,5 см, индекс ОТ/ОБ – 1,04 (тип распределения жировой ткани андройдный). Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски, влажности, не изменены, высыпаний нет, телеангиэктазии и пальмарная эритема отсутствуют. Отеков нет. Форма грудной клетки правильная, частота дыхательных движений – 19 в минуту, перкуторный звук над легкими ясный легочный, при аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 78 в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Среднее из последних двух измерений АД в положении сидя: правая рука – 140/80 мм рт. ст., левая рука – 135/80 мм рт. ст. Границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации сердца тоны слегка приглушены, ритмичные. Шум в проекции общих сонных артерий не выслушивается. Пульсация тыльной артерии стопы сохранена с обеих сторон. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный; при перкуссии свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Печень не пальпируется, перкуторно вертикальный размер по правой среднеключичной линии – 13 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул оформленной консистенции, обычного цвета, без патологических примесей, 1 раз в сутки. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра предполагалось, что у пациента имеет место:

- АГ 1-й степени (в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020 г.) [8];
- ожирение 1-й степени (по данным ИМТ; в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Ожирение» (2020 г.) [9]);
- абдоминальное ожирение (по данным ОТ; в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Ожирение» (2020 г.) [9], ОТ у мужчин ≥ 94 см расценивается как диагностический критерий абдоминального ожирения; индекс ОТ/ОБ в норме у мужчин $< 0,9$);
- гепатомегалия, вероятно, НАЖБП (увеличение вертикального размера печени; в норме по правой среднеключичной линии размер печени должен быть 9–11 см), наличие факторов риска в виде ожирения, гиподинамии, нерационального питания).

В связи с этим было рекомендовано проведение лабораторно-инструментального обследования.

Данные лабораторных методов исследования

- Клинический анализ крови с лейкоформулой и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ): без отклонений от нормальных значений.
- Коагулограмма: без отклонений от нормальных значений.
- Общий анализ мочи: без отклонений от нормальных значений.

• Биохимический анализ крови:

– *общетерапевтический*: общий белок – 82,9 г/л, альбумин – 45 г/л, общий билирубин – 16 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 25,5 ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 20,5 ед/л, щелочная фосфатаза – 165 Ед/л, γ -глутамилтранспептидаза – 25 Ед/л, креатинкиназа – 150 ед/л, креатинин – 105 мкмоль/л, мочевины – 5 ммоль/л, натрий – 139,5 ммоль/л, калий – 4,34 ммоль/л, хлор – 104,5 ммоль/л.

Заключение: показатели, отражающие функциональное состояние печени, в норме, за исключением повышения уровня щелочной фосфатазы, вероятно, имеет место явление холестаза, необходимо проведение ультразвукового исследования (УЗИ) печени и желчевыводящих путей; скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕПІ: 82 мл/мин/1,73 м², что соответствует стадии С2 хронической болезни почек по KDIGO, но, учитывая отсутствие динамики уровня креатинина, можно заключить о сохранной функции почек.

– *липидный профиль*: общий холестерин (ХС) – 5,15 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 1,57 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 3,1 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,3 ммоль/л, ХС неЛПВП – 3,85 ммоль/л, аполипопротеин В – 1,2 г/л.

Заключение: гиперхолестеринемия (ХС $> 4,9$ ммоль/л), дислипидемия (незначительное повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л, аполипопротеина В > 1 г/л); учитывая возраст пациента (40 лет), проводился расчет абсолютного риска возникновения первого фатального сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза в течение ближайших 10 лет по шкале «Systemic coronary risk evaluation» (SCORE): при уровне систолического АД, измеренного на приеме, в 140 мм рт. ст., отсутствии курения и уровне ХС в 5,15 ммоль/л, сердечно-сосудистый риск составил 1% (умеренный риск); при перерасчете по шкале SCORE2 для стран очень высокого риска, учитывая уровень ХС неЛПВП, – риск 5% (умеренный риск); следует отметить, что, учитывая отсутствие гипертриглицеридемии, перерасчет уровня ХС ЛПНП по формуле Фридвальда не проводился.

– *оценка состояния углеводного обмена*: глюкоза плазмы крови натощак – 5,3 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,2%, уровень инсулина натощак – 13 МкЕд/мл, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR – 3,1.

Заключение: у пациента отмечается наличие инсулинорезистентности (в норме индекс НОМА-IR $< 2,7$), сопровождающейся слабо выраженной гиперинсулинемией (референсные значения инсулина натощак по лаборатории 2,7–10,4 МкЕд/мл), повышением уровня гликированного гемоглобина на фоне нормального уровня гликемии натощак. Пациенту необходимо проведение глюкозотолерантного теста.

– *другие параметры метаболического статуса*: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ) – 2,9 мг/л, мочевины – 362 мкмоль/л.

Заключение: гиперурикемия отсутствует, но имеются признаки хронического вялотекущего воспалительного процесса (в норме $v\text{ч-СРБ} \leq 2 \text{ мг/л}$).

- Сывороточные маркеры гепатитов В и С отрицательные.
- Тиреотропный гормон – 3,1 мЕд/л (в пределах нормальных значений, гипотиреоз отсутствует).

Данные инструментальных методов исследования

- Электрокардиография (12 отведений): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений – 70 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца.
- Суточное мониторирование АД: среднесуточное АД – 147/93 мм рт. ст. (повышено), среднедневное АД – 151/96 мм рт. ст. (повышено), средненочное АД – 133/84 мм рт. ст. (повышено), скорость и величина утреннего подъема систолического АД – 10,5 мм рт. ст. в час и 42 мм рт. ст. соответственно, диастолического АД – 11,5 мм рт. ст. в час и 35 мм рт. ст. соответственно.

Заключение: АГ 1-й степени («non dipper», недостаточное снижение АД в ночное время).

• Эхокардиография: правое предсердие, апикальная 4-камерная позиция – 3,8×4,7 см. Правый желудочек, парастернальная позиция – 2,5 см, свободная стенка – 0,4 см. Левое предсердие, парастернальная позиция – 3,2 см, апикальная 4-камерная позиция – 4,0×5,1 см. Конечно-систолический размер левого желудочка (ЛЖ) в парастернальной позиции 2,7 см, конечно-диастолический размер – 4,4 см. Толщина межжелудочковой перегородки в парастернальной и 4-камерной позициях – 0,9 см, задняя стенка ЛЖ – 0,8 см. Индекс массы миокарда ЛЖ – 31,7 г/м². Фракция выброса по Симпсону – 69%, конечно-систолический объем ЛЖ – 41 мл, конечно-диастолический объем – 110 мл, ударный объем – 69 мл. Аортальный клапан трехстворчатый, створки плотные, раскрытие створок – 1,9 см. Митральный клапан – створки плотные, движение противофазное, раскрытие створок – 2,8 см. Аорта – диаметр корня – 3,0 см. Нижняя полая вена – 2,1 см, коллабирование больше 50%. Систолическое давление в легочной артерии – 21 мм рт. ст. При доплероэхокардиографии регургитация 1-й степени на митральном и трикуспидальном клапане.

Заключение: размеры полостей сердца не увеличены. Уплотнение створок аортального, митрального клапанов. Регургитация митрального клапана 1-й степени, регургитация трикуспидального клапана 1-й степени. Глобальная сократимость удовлетворительная. Зон асинергии не выявлено.

- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий: патологии не выявлено.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (почки, надпочечники): контуры печени ровные, четкие, косой вертикальный размер правой доли печени по среднеключичной линии – 157 мм, переднезадний размер левой доли по срединной линии – 88 мм, отмечаются повышенная

эхогенность и обеднение сосудистого рисунка паренхимы печени (изменения по типу стеатоза); внутривенные желчные протоки диаметром до 1 мм; стенки желчного пузыря не утолщены, в полости – замазкообразная желчь с включениями в виде мелкодисперсной взвеси и хлопьев (билиарный сладж); диффузные изменения поджелудочной железы; селезенка не увеличена; почки нормальных размеров, без расширения чашечно-лоханочной системы; надпочечники не визуализируются.

Заключение: УЗ-признаки стеатоза печени, билиарного сладжа, диффузных изменений поджелудочной железы.

- УЗИ щитовидной железы: патологии не выявлено.
- Фундоскопия: признаков ретинопатии не выявлено.

С целью диагностики наличия у пациента предиабета или СД был проведен глюкозотолерантный тест, который выявил нарушение толерантности к глюкозе.

Выявление у пациента стеатоза печени по результатам УЗИ органов брюшной полости предполагало проведение дальнейшего дифференциально-диагностического поиска для установления причины данного состояния. Учитывая клинику-анамнестические данные, в качестве предварительного был выставлен диагноз НАЖБП. В соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» (2022 г.) [10], при подозрении на НАЖБП необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и другие заболевания печени. Чаще всего приходится дифференцировать НАЖБП и алкогольную болезнь печени. Однако пациент отрицал употребление алкоголя, отсутствовали лабораторные маркеры злоупотребления алкоголем (соотношение АСТ/АЛТ > 2, повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы, макроцитоз эритроцитов), объективные причины для направления сыворотки крови на определение уровня углероддефицитного трансферрина отсутствовали. Данных, подтверждающих наличие у пациента вирусного гепатита В или С, также получено не было. В анамнезе (при расспросе) данных о возможном лекарственном и токсическом поражении печени обнаружено не было. В связи с этим диагноз НАЖБП представлялся наиболее вероятным.

Также следует отметить, что, учитывая наличие у больного АГ, ожирения, абдоминального ожирения, НАЖБП, метаболических нарушений в виде гипер- и дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и повышения уровня $v\text{ч-СРБ} \geq 2 \text{ мг/л}$, а также таких факторов риска, как гиподинамия, довольно выраженное психоэмоциональное напряжение, категория риска, определенная по шкале SCORE, была пересмотрена с умеренного риска ССЗ на высокий риск ССЗ.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, объективного осмотра и данных лабораторно-инструментального обследования был выставлен следующий диагноз.

Основной: гипертоническая болезнь I стадии, АГ 1-й степени. Гиперлипидемия. Ожирение 1-й степени. Аб-

доминантное ожирение. Нарушение толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность. Риск 3 (высокий). Целевое АД <130/<80 мм рт. ст.

Сопутствующий: НАЖБП. Желчнокаменная болезнь: билиарный сладж.

Пациенту даны рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела (нормирование режима труда и отдыха, соблюдение гигиены сна, ограничение потребления соли до <5 г/сут, соблюдение принципов здорового питания с исключением из рациона фаст-фуда, расширение уровня физической активности).

Назначена следующая фармакотерапия:

1) антигипертензивная терапия: фиксированная комбинация – лизиноприл 5 мг и индапамид 1,5 мг утром под контролем уровня АД;

2) терапия гепатопротектором, обладающим желчегонным, холелитолитическим и гиполипидемическим действием: УДХК (Урсосан) по 250 мг 3 раза в день.

Учитывая высокую приверженность пациента к рекомендациям и лечению, принято решение о том, что назначение статинов и терапии, направленной на коррекцию инсулинорезистентности (в данном случае рассматривался метформин), будет рассмотрено после оценки эффективности немедикаментозных мероприятий (через 1 мес).

В результате, на контрольном визите через 1 мес, отмечалось улучшение общего самочувствия, головные боли беспокоили в первые две недели терапии, после не рецидивировали, было достигнуто снижение массы тела (-5 кг), достигнут целевой уровень АД. При лабораторном обследовании наблюдалось снижение уровня общего ХС до 4,9 ммоль/л, ХС ЛПНП до 3,1 ммоль/л, щелочной фосфатазы до 130 Ед/л, печеночные ферменты, глюкоза натощак, инсулин натощак были в пределах нормы. На этом основании было принято решение продолжить терапию в прежнем объеме с выполнением контрольного лабораторно-инструментального обследования через 2 мес.

Через 3 мес от начала терапии были получены положительные результаты в виде улучшения общего самочувствия (пациент жалоб не предъявлял), снижения массы тела на 10 кг (ИМТ 27,6 кг/м², ОТ – 93 см), удержания уровня АД в пределах целевых значений, нормализация уровня общего ХС, ХС ЛПНП (-50% от исходного), щелочной фосфатазы, показателей углеводного обмена [гликированный гемоглобин 5,3%, индекс НОМА-IR = глюкоза натощак (5,0 ммоль/л) × инсулин натощак (8,5 МкЕд/мл) / 22,5 = 1,9]. По данным УЗИ органов брюшной полости отмечалась положительная динамика по выраженности стеатоза печени, нормализация реологии желчи, отсутствие билиарного сладжа.

Представленный случай демонстрирует благоприятное течение АГ и НАЖБП, когда высокая приверженность к лечению и мотивация пациента, сочетание немедикаментозных и медикаментозных методов позволяют добиться хороших результатов. Сохранение и продолжение ведения здорового образа жизни и со-

блюдение приверженности к терапии будут способствовать дальнейшему поддержанию достигнутых результатов.

Особый интерес представляет тот факт, что на фоне соблюдения немедикаментозных мероприятий назначение УДХК (Урсосан) позволило в кратчайшие сроки не только устранить билиарный сладж и явления холестаза, но и нормализовать показатели липидного и углеводного обмена и таким образом существенно снизить сердечно-сосудистые риски у данного пациента.

Действительно, когда в клинической практике врач сталкивается с полиморбидным пациентом, то назначение препаратов, обладающих положительными плейотропными свойствами, играет очень важную роль, поскольку это позволяет воздействовать сразу на несколько патогенетических механизмов и избежать полипрагмазии.

Урсодезоксихолевая кислота

УДХК представляет собой гидрофильную и нетоксичную желчную кислоту, образующуюся в печени и обнаруживаемую в желчи человека. УДХК – соединение с цитопротекторными, холеретическими, антиапоптотическими, антифибротическими, мембраностабилизирующими, антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [11]. Эта гидрофильная молекула обладает низкой токсичностью и обычно используется в фармакологической дозе 10–15 мг/кг/сут [10].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что терапевтические эффекты УДХК объясняются повышенным индексом гидрофильности пула желчных кислот, стимуляцией гепатоцеллюлярной и протоковой секреции, цитопротекцией против повреждений, вызванных желчными кислотами и цитокинами, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [12]. Кроме того, в некоторых клинических испытаниях наблюдалось значительное снижение уровня общего ХС после лечения УДХК [13–15]. Однако не все потенциальные механизмы, участвующие в эффектах снижения уровня ХС этой желчной кислотой, до конца определены. Ранее высказывались предположения, что УДХК может уменьшать биосинтез ХС за счет снижения активности гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы [13]. Вместе с тем известно, что УДХК снижает всасывание ХС из пищи, снижая уровень ХС в сыворотке [13]. Кроме того, было доказано, что введение УДХК улучшает функцию печени за счет снижения выраженности стеатоза, а также снижения активности фарнезоидного X-рецептора [16].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что УДХК также обладает способностью защищать холангиоциты от гидрофобных желчных кислот за счет одновременного снижения концентрации гидрофобной желчи и снижения цитотоксичности желчных кислот [17]. Кроме того, сообщалось, что этот фармакологический агент увеличивает поглощение ХС ЛПНП печенью за счет прямого взаимодействия с рецептором ЛПНП [13].

УДХК может повышать устойчивость клеток к активным формам кислорода, снижать проницаемость митохондриальной мембраны и ингибировать высвобождение гидролитических ферментов из поврежденных гепатоцитов [13, 18]. Более того, некоторые важные гены, участвующие в поглощении липидов (Cd36 и Ldlr) и синтезе липидов в печени (PPARG, Chrebp-a/-b, Acaca, Fasn, Me1 и Scd1), по-видимому, модулируются УДХК как механизмы защиты от накопления жира в печени [19]. При этом особый интерес представляет клинически значимое снижение общего ХС и ХС ЛПНП на фоне приема УДХК, в частности у пациентов с ССЗ или высоким риском их развития.

Также УДХК способна снизить выраженность инсулинорезистентности, повысить чувствительность ткани печени к инсулину и снизить окислительное повреждение (через инактивацию клеток Купфера и повышение уровня глутатиона в печени) [20].

Таким образом, в связи с широким спектром положительных плейотропных эффектов УДХК применение данного препарата при НАЖБП подлежало активному изучению в клинической практике. При этом следует отметить, что в подавляющем числе работ включенные в исследования пациенты, как правило, имели кардиометаболический фенотип полиморбидности. Последнее особенно значимо в настоящее время, а также представляет интерес в рамках обсуждения приведенного клинического случая.

Так, в отечественном исследовании реальной клинической практики РАКУРС (влияние на эффективность и безопасность терапии статинами для больных с нарушенной функцией печени Урсодезоксихолевой кислоты [Урсосан]) [21] приняли участие 262 пациента высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, имеющие клинико-лабораторные изменения со стороны печени: средний ИМТ и частота ожирения у мужчин и женщин составили $28,5 \pm 4,0$ кг/м² и $30,0 \pm 4,8$ кг/м², 33,8% и 49,6% соответственно; НАЖБП страдали 61,8% больных; атеросклероз периферических артерий, СД, перенесенный инфаркт миокарда и мозговой инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе установлены у 45%, 43,1%, 28,2% и 9,5% пациентов соответственно, при этом у каждого третьего пациента регистрировались признаки ишемии миокарда при проведении пробы с физической нагрузкой. Всем пациентам из исследования было показано назначение статинов с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Также, учитывая наличие заболеваний печени и/или желчевыводящих путей, всем пациентам был рекомендован прием УДХК, однако часть пациентов была привержена к терапии и соблюдала рекомендации, а другая часть пациентов – нет, что позволило провести сравнительный анализ по безопасности и эффективности УДХК (Урсосан) в этих группах [21]. Период наблюдения составил 6 мес. В результате было установлено снижение числа гепатотоксических эффектов статинов и усиление их гиполипидемического эффекта на фоне комбинированного приема

статинов с УДХК (Урсосан): нормализация биохимических маркеров повреждения печени, в 1,5 и 2 раза более эффективное снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП, чем на монотерапии статинами. Для сравнения, в нашем клиническом случае пациенту не была назначена комбинация УДХК со статином, однако уже на монотерапии УДХК и проведении немедикаментозных мероприятий удалось достигнуть положительных изменений со стороны липидного профиля.

В другом международном многоцентровом (включая Россию) исследовании «Успех» [22], проведенном в реальной клинической практике и включающем 174 пациента молодого и среднего возраста (средний возраст $45,2 \pm 10,1$ года) с НАЖБП, из числа которых имели АГ, СД 2-го типа, ожирение и метаболический синдром в 23,6%, 31,0%, 69,5% и 45,4% случаев соответственно, показано, что применение УДХК (Урсосан) в дозе 15 мг/кг в день в течение 6 мес приводило не только к достоверному снижению рисков прогрессирования НАЖБП (регресс стеатоза, уменьшение цитолиза, индекса фиброза печени и выраженности воспалительного процесса), но и сердечно-сосудистых рисков: улучшение липидного обмена в виде снижения уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ; улучшение состояния сосудов в виде снижения толщины комплекса интима-медиа; снижение 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений (по шкале «Atherosclerotic Cardiovascular Disease», ASCVD). В нашем клиническом случае получены схожие результаты, которые были зафиксированы уже спустя 3 мес терапии УДХК.

В исследовании СФЕРА (влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени) [23], оценивающим влияние препарата УДХК (Урсосан) на регресс стеатоза печени и фиброза печени, инсулинорезистентность и дислипидемию у больных НАЖБП, также пациенты в основном имели кардиометаболический фенотип полиморбидности (гипертоническая болезнь – 73,3% (!), дислипидемия – 64,4%, СД – 10%, нарушенная гликемия натощак – 30%), при этом следует отметить, что средний возраст этих больных составил всего 46 лет. Согласно дизайну исследования, всем пациентам назначалась диета с ежедневными аэробными нагрузками, а основной группе – еще дополнительно прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки на 6 мес [23]. В результате показана эффективность терапии УДХК, выражающаяся в виде статистически значимого снижения уровня АЛТ (25% против 12% в группе без терапии, $p < 0,05$), АСТ (30% против 18%, $p < 0,05$), γ -глутамилтранспептидазы (32% против 17%, $p < 0,05$), общего ХС (10% против 5%, $p < 0,001$), ТГ (22% против 10%, $p < 0,05$), ХС ЛПНП (21% против 10%, $p < 0,05$) и уровня выраженности стеатоза печени (dВ/м²) по данным транзиентной эластометрии (20% против 7%, $p < 0,05$) [23]. Фиброз печени снизился на I стадии (Metavir) у 40% пациентов, получающих УДХК [23]. Кроме того, на фоне терапии отмечались позитивные эффекты со стороны углеводного обмена: снижение уровня гликированного гемоглобина (20%

против 11%, $p < 0,05$) и индекса инсулинорезистентности НОМА (16% против 8%, $p < 0,04$) [23]. В нашем клиническом случае при добавлении УДХК к комплексной терапии (диета, физические нагрузки, антигипертензивная терапия) также наблюдалось улучшение со стороны выраженности стеатоза, липидного и углеводного профиля.

Заключение

Таким образом, лечение пациента с кардиометаболическим фенотипом полиморбидности является непростой клинической задачей, требующей от врача широкого спектра знаний об имеющихся плеiotропных эффектах доступных лекарственных средств. В данном клиническом случае было продемонстрировано, что, наряду с должным выполнением немедикаментозных мероприятий, добавление УДХК по показаниям НАЖБП и билиарного сладжа способствовало значимому улучшению метаболического статуса в более кратчайшие сроки, что также позволило избежать назначения еще нескольких препаратов молодому пациенту и снизить риски развития дальнейших кардиометаболических нарушений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». Ожирение и метаболизм. 2021; 18 (1): 5–99. DOI:10.14341/omet12714 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A. et al. Interdisciplinary Clinical Practice Guidelines "Management of obesity and its comorbidities". Obesity and metabolism. 2021; 18 (1): 5–99. DOI:10.14341/omet12714 (in Russian).]
3. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. PLoS One 2014; 9 (7): 1–9. DOI: 10.1371/journal.pone.0102149
4. Jeong D, Kim J, Lee H et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity Pattern with Dietary Factors among Adults in South Korea. Nutrients 2020; 12 (9): 1–15. DOI: 10.3390/nu12092730
5. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 [Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. Obesity in Russian population – prevalence and association with the non-communicable diseases risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2018; 6: 123–30. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-123-130 (in Russian).]
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol 2016; 65 (3): 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013

7. Cai J, Zhang XJ, Ji YX et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pandemic Fuels the Upsurge in Cardiovascular Diseases. *Circ Res* 2020; 126 (5): 679–704. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337
8. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России. М., 2020. [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2 (in Russian).]
9. Ожирение. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России. М., 2020. [Obesity. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/28_2 (in Russian).]
10. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России. М., 2020. [Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical recommendations approved by the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2020. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1 (in Russian).]
11. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 86 (8): 1476–88. DOI: 10.1111/bcp.14311
12. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (Suppl. 1): S3–S12. DOI: 10.1016/S2210-7401(12)70015-3
13. 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
14. Gianturco V, Troisi G, Bellomo A et al. Impact of combined therapy with alpha-lipoic and ursodeoxycholic acid on nonalcoholic fatty liver disease: double-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Hepatol Int* 2013; 7 (2): 570–6. DOI: 10.1007/s12072-012-9387-y
15. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52 (2): 472–9. DOI: 10.1002/hep.23727
16. Arab JP, Karpen SJ, Dawson PA et al. Bile acids and nonalcoholic fatty liver disease: Molecular insights and therapeutic perspectives. *Hepatology* 2017; 65 (1): 350–62. DOI: 10.1002/hep.28709
17. Hatano R, Kawaguchi K, Togashi F et al. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Intrahepatic Cholestasis Independent of Biliary Bicarbonate Secretion in Vil2kd/kd Mice. *Biol Pharm Bull* 2017; 40 (1): 34–42. DOI: 10.1248/bpb.b16-00529
18. Lukiuskaya O, Patsenker E, Buko VU. Protective effect of ursodeoxycholic acid on liver mitochondrial function in rats with alloxan-induced diabetes: link with oxidative stress. *Life Sci* 2007; 80 (26): 2397–402. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.02.042
19. Oh AR, Bae JS, Lee J et al. Ursodeoxycholic acid decreases age-related adiposity and inflammation in mice. *BMB Rep* 2016; 49 (2): 105–10. DOI: 10.5483/bmbrep.2016.49.2.173
20. Sokolovic D, Nikolic J, Kocic G et al. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and DNase activity in rat liver after bile duct ligation. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36 (2): 141–8. DOI: 10.3109/01480545.2012.658919
21. Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rat Pharm Cardiol* 2014; 10 (2): 147–52. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
22. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (10): 959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
23. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и др. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и Фиброз печени, а также показателя метаболитического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». *Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018; 1: 7–14. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.7-14 [Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neujmina T.V. et al. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 1: 7–14. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.7-14 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Полякова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823; eLibrary SPIN: 5104-9117

Olga A. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0491-8823; eLibrary SPIN: 5104-9117

Клепикова Мария Викторовна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: pelageam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4258-1889

Mariya V. Klepikova – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: pelageam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-4258-1889

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, главный терапевт Центральной дирекции здравоохранения – филиала ОАО «РЖД», зам. глав. врача по терапевтической помощи ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-Медицина», доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: svch555362@yandex.ru;

ORCID: 0000-0002-0982-2006; eLibrary SPIN: 5861-9287

Sergey V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Central Clinical Hospital of the Medicine of the Russian Railways, Assoc. Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: svch555362@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0982-2006; eLibrary SPIN: 5861-9287

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225; eLibrary SPIN: 3910-6585

Поступила в редакцию / Received: 13.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised: 17.03.2023
Принята к публикации / Accepted: 23.03.2023