

УДК 616.36-003.826-085.27

Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, С.В. Морозов^{1,2}, М.Г. Сайдуллаева³,
М.Л. Ахтаева³, Н.Ю. Стукова⁴, Е.А. Краснякова⁵

¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

² ФГБУ «НИИ питания» РАМН

³ ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», г. Грозный

⁴ НУЗ «Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва

⁵ ОАО «Лечебный центр», Москва

The impact of the ursodeoxycholic acid as monotherapy and in the combination with the lactulose on the biochemical blood tests values of the nonalcoholic steatohepatitis patients

I.V. Mayev¹, Yu.A. Kucheryavyy¹, S.V. Morozov^{1,2}, M.G. Saidullayeva³,
M.L. Akhtayeva³, N.Yu. Stukova⁴, E.A. Krasnyakova⁵

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

² Research Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences

³ Chechen State University, Grozny

⁴ N.A. Semashko Central Clinical Hospital of the Open Joint-Stock Company «Russian Railways», Moscow

⁵ Open Joint-Stock Company «Lechebny tsentr», Moscow

Цель исследования. В связи с тем, что использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в качестве монотерапии или в комбинации с лактулозой при лечении больных неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) изучено недостаточно, стояла задача оценить влияние 90-дневной терапии препаратом Урсoliv® (20 мг/кг в сутки УДХК и 25 мг/кг в сутки лактулозы) на биохимические показатели

Aim of the Study. The administration of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) as monotherapy or in combination with lactulose for the treatment of the patients with *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH) has been studied insufficiently. The aim was to assess the impact of the 90-day therapy with Ursoliv® drug (20 mg/kg per day of the UDCA and 25 mg/kg per day of the lactulose) on the biochemical blood tests values of the NASH patients

Маев Игорь Вениаминович — профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Контактная информация: proped@mail.ru

Mayev Igor V. — MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, head of the chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Kucheryavyy Yuriy A. — MD, associate professor of the chair of the propedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1.

крови у пациентов с НАСГ в сравнении с препаратом Урсосан® (20 мг/кг в сутки УДХК).

Материал и методы. В открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование без контроля включено 60 пациентов с НАСГ, которые были разделены на 2 равные группы. 1-я группа получала лечение препаратом «Урсолив®», 2-я группа – «Урсосан®». Оценивали исходные, через 45 и 90 дней от начала лечения лабораторные показатели – маркеры цитолиза, холестаза, липидного обмена.

Результаты. На фоне лечения отмечалась достоверная по сравнению с исходными значениями динамика биохимических показателей цитолиза (снижение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), холестаза (гамма-глутамилтранспептидазы), положительные изменения в липидном профиле крови (повышение концентрации липопротеидов высокой плотности и снижение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов) в обеих группах. Была выявлена тенденция к более выраженному влиянию комбинации УДХК и лактулозы (Урсолив) относительно монотерапии УДХК (Урсосан) на анализируемые биохимические параметры. Однако статистическая достоверность достигнута не была, что, возможно, объясняется особенностями выборки.

Выводы. Использование препаратов УДХК в дозе 20 мг/кг в сутки в качестве монотерапии больных НАСГ, а также в комбинации с лактулозой (25 мг/кг в сутки) характеризуется выраженным положительным влиянием на лабораторные показатели цитолиза, холестаза, липидного обмена. Высокие дозы УДХК и УДХК в сочетании с лактулозой могут быть рекомендованы для лечения больных НАСГ.

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, лактулоза, урсодезоксихолевая кислота, «Урсолив®», «Урсосан®».

in comparison with the Ursosan® drug (20 mg/kg per day of UDCA).

Materials and methods. 60 patients with the NASH were included into the open randomized prospective comparative study without applying control. The patients were separated into 2 equal groups. The 1st group was administered Ursoliv®, and the 2nd group – Ursosan®. The baseline laboratory tests – markers of cytolysis and cholestasis, lipid profiles – and after 45 and 90 days of the treatment were assessed.

Results. The credible dynamic of the biochemical tests values of the cytolysis as compared with the baseline (the reducing of the activity of the alanine transaminase and the aspartate transaminase) and of the cholestasis (gamma-glutamyl transpeptidase) was observed; the positive changes in the lipid profile (the increase in the concentration of the high density lipoproteins and the reduction in the total cholesterol, the low density lipoproteins, the very low density lipoproteins and triglycerides) were seen during the treatment in both groups. The tendency towards the more expressed impact of the combination of UDCA and lactulose (Ursoliv®) in comparison to the monotherapy by UDCA (Ursosan®) on the biochemical parameters were discovered. However, the statistical credibility was not reached, which, probably, can be explained by the peculiarities of the sampling.

Conclusions. The administration of the UDCA in the dosage of 20 mg/kg per day as monotherapy as well as in the combination with the lactulose (25 mg/kg per day) in the patients with NASH is characterized by the expressed positive impact on the laboratory markers of cytolysis, cholestasis and the lipid profile. The higher dosages of the UDCA and of the UDCA in combination with the lactulose can be recommended for the treatment of the NASH patients.

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, lactulose, ursodeoxycholic acid, Ursoliv®, Ursosan®.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – одна из форм неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), при которой наряду с макровезикулярным стеатозом в ткани печени происходят воспалительно-некротические процессы в отсутствие токсического воздействия алкоголя [4, 5] с прогрессированием фиброза, формированием цирроза печени (ЦП) и высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [10, 32]. Заболевание широко распространено – встречается у 19% пациентов с избыточной и у 2,7% с нормальной массой тела [9]; распространенность стеатогепатита среди населения России составляет 16,5%, а цирроза печени в исходе НАСГ – 2,9% [22].

В значительной степени этиология НАСГ остается неясной, но, вероятно, является многофакторной. Различные взаимосвязи с проявлениями инсулинорезистентности позволяют рассматривать НАСГ как поражение печени при метаболическом синдроме, типичными признаками которого слу-

жат ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия [8, 12].

Современной моделью патогенеза НАЖБП является теория «двух ударов» (Day С.Р., James O.F.W, 1998). Она заключается в том, что при нарастании ожирения, особенно висцерального, увеличиваются интенсивность липолиза в жировой ткани и поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК), вследствие чего формируется жировая дистрофия гепатоцитов, что и рассматривается как «первый удар» [6]. СЖК обладают прямой (детергентный эффект) и опосредованной (продуктами окисления липидов) токсичностью, что приводит к ингибированию K^+ / Na^+ -АТФ-азы, угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активации PPAR-альфа пути утилизации избытка СЖК [20, 33]. При нарушении механизмов защиты от опосредованной токсичности СЖК (белки, связывающие митохондриальное бета-окисление, антиоксиданты, альтернативные пути метаболизма

СЖК в пероксисомах и микросомах) происходит прямое или индуцированное окислительным стрессом повреждение митохондрий и апоптоз или некроз гепатоцитов, т. е. развивается «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита [1, 33].

Цель терапевтической тактики при НАСГ состоит в том, чтобы остановить прогрессирование болезни и по возможности предотвратить развитие цирроза. Безусловно, для эффективного лечения больных НАСГ необходим комплексный подход, в частности снижение массы тела, коррекция гиперлипидемии (назначение статинов) и гипергликемии (прием средств, повышающих чувствительность рецепторов к инсулину). Помочь в лечении могут также препараты, обладающие гепатопротективным и антиапоптотическим эффектами, например *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК), а также средства, обладающие пребиотическими свойствами (например, лактулоза) [9, 26, 34, 36, 37].

Несмотря на недостоверные изменения биохимических показателей крови и гистологической картины печени у больных НАСГ, зарегистрированные при использовании УДХК в стандартных дозах (13–15 мг/кг) по сравнению с плацебо в крупных рандомизированных исследованиях [27], опубликованные в последние годы результаты пилотных [9] и рандомизированных [26] исследований с применением более высоких доз УДХК (28–32 мг/кг массы тела) в качестве монотерапии свидетельствуют о том, что подобный подход все же позволяет добиться положительного влияния на эти параметры [9, 26].

Использование лактулозы при НАСГ имеет ряд физиологических обоснований. В частности, коррекция эндотоксемии (восстановление микробиоценоза, разрешение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) при назначении лактулозы и/или коротких курсов антибактериальных препаратов может уменьшить антигенную нагрузку на печень. Сведения о применении этого препарата при НАСГ в качестве монотерапии немногочисленны [6, 18, 39], а в комбинации с УДХК данный препарат практически не изучен — первые результаты опубликованы совсем недавно [7].

Таким образом, очевидна целесообразность сочетанного использования УДХК и лактулозы, действие которых при длительном применении может повысить эффективность лечения больных НАСГ. В то же время данные о схемах терапии с использованием обоих компонентов малочисленны, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Цель работы — оценить влияние длительного лечения препаратами УДХК в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови у пациентов с НАСГ.

Материал и методы исследования

Проведено открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование без контроля в двух параллельных группах больных НАСГ по 30 человек в каждой.

Первая группа получала Урсолив® (суточная доза зависит от массы тела — 20 мг/кг УДХК и 25 мг/кг лактулозы), вторая группа принимала Урсосан® (суточная доза 20 мг/кг УДХК). Лечение проводилось в течение 90 дней.

Перед назначением терапии собиралась исходная информация о пациенте, включающая демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост, табакокурение), а также проводился полный физикальный осмотр с оценкой критериев включения/невключения в исследование.

Критерии включения:

- возраст от 20 до 70 лет;
- установленный диагноз НАСГ с наличием:
 - эхографических признаков НАЖБП/НАСГ (по данным УЗИ);
 - повышенных показателей активности аминотрансфераз более 2 норм;
 - избыточной массы тела или ожирения — *индекс массы тела* (ИМТ) 25,1–34,9;
 - признаков синдрома инсулинорезистентности (значения индекса НОМА более 2,7) и/или сахарного диабета, и/или гиперхолестеринемии;
 - соотношения длины окружности талии к длине окружности бедер более 1,0 для мужчин и 0,8 для женщин;
 - отсутствие признаков злоупотребления алкоголем по данным опросников CAGE и AUDIT.

Критерии невключения:

- наличие признаков патологии печени, отличной от НАСГ (в том числе алкогольный гепатит, хронические гепатиты В и С, аутоиммунные и опухолевые поражения печени, тезауризмозы);
- значимое снижение ИМТ в течение 3 мес до рандомизации;
- наличие одного и более конкрементов в общем желчном протоке (по данным УЗИ) и другие причины обструкции желчевыводящих путей;
- хирургические вмешательства на печени, желчевыводящих путях, поджелудочной железе, двенадцатиперстной кишке и желудке в анамнезе;
- сопутствующая соматическая патология или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящего клинического исследования:
 - тяжелые иммунодефицитные состояния;
 - онкологические заболевания;

Таблица 1

Визиты пациентов и процедуры исследования

Процедура	Визит 1, 0–7 дней	Визит 2, 1-й день	Визит 3, 45±3 день	Визит 4, 90±3 день
Рандомизация		✓		
Общий анализ крови	✓			✓
Биохимический анализ крови, липидограмма	✓		✓	✓
Анализ крови на антитела к ВИЧ, гепатиты	✓			
Ультразвуковая холецистография	✓			✓
УЗИ органов брюшной полости	✓			✓

- активный туберкулез;
- тяжелая почечная и печеночная недостаточность;
- сердечная недостаточность III–IV степени по NYHA;
- декомпенсированный сахарный диабет;
- наркотическая зависимость;
- длительная терапия препаратами желчных кислот в анамнезе;
- одновременный прием, а также прием менее чем за один месяц до включения пациента в исследование пре- и пробиотиков, энтеросорбентов, антибактериальных средств, препаратов желчных кислот, лекарств с потенциальным гепатопротекторным действием, метформина, фибратов, статинов, пероральных контрацептивов;
- индивидуальная непереносимость УДХК и/или лактулозы;
- беременность и период лактации.

Схема визитов и процедур. Соответствие критериям включения/невключения оценивалось по результатам физикального обследования, лабораторным и инструментальным данным, полученным во время 1-го (скринингового) визита. Рандомизация (методом конвертов) проводилась на 2-м визите пациента к врачу. Схемы визитов и процедур представлены в табл. 1 и на рис. 1.

В соответствии с рандомизационным кодом назначались Урсолив® (ОАО «АВВА Рус», Россия) в капсулах по 250 мг (средняя доза действующих веществ составила $20 \pm 3,4$ мг/кг/сут УДХК и $25 \pm 3,7$ мг/кг/сут лактулозы) или Урсосан® («Pro. Med. CS Praha», Чехия) в капсулах по 250 мг (в дозе $20 \pm 3,2$ мг/кг/сут УДХК) – см. рис. 1.

Сопутствующая терапия допускаемыми протоколом исследования препаратами (антигипертензивные средства, назначенная ранее инсулинотерапия) существенно не различалась у пациентов обеих групп. В ходе исследования не проводилась коррекция диеты, на рандомизационном визите давались общие рекомендации по питанию, характеризовавшиеся ограничением употребления легко усваиваемых углеводов и жиров, запрещались любые алкогольные напитки. Влияние рациона больных на показатели ИМТ и динамику лабораторных параметров в настоящем исследовании не оценивалось.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для сравнения групп по количественным признакам применялся U-критерий Манна–Уитни (для независимых групп), для сравнения показателей в динамике внутри групп – критерий

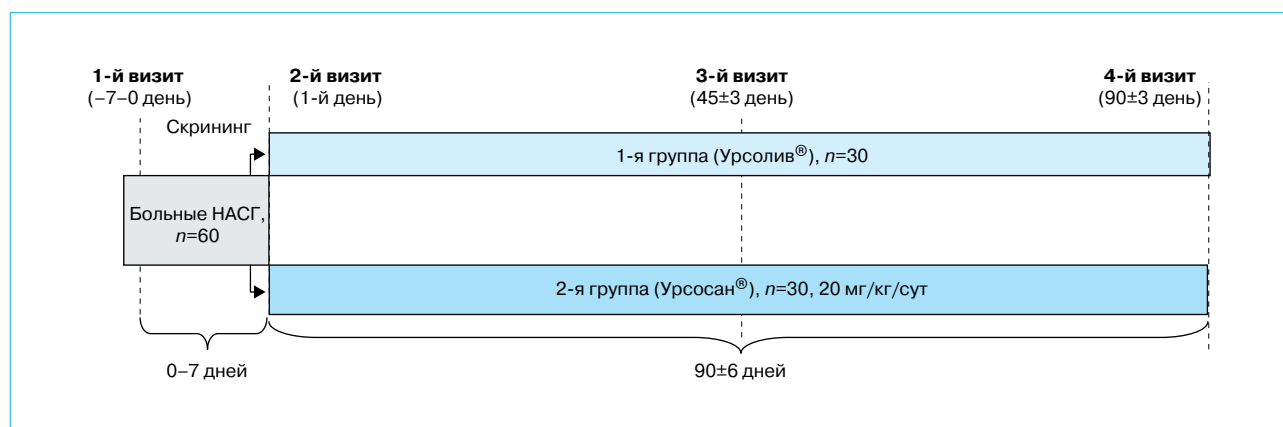


Рис. 1. Схема исследования. На скрининг (визит 1) отводилось не более 1 недели, после рандомизации (визит 2, 1-й день, начало приема препарата, две параллельные группы) предусматривался контрольный (визит 3, 45-й день) и завершающий визит (визит 4, 90-й день)

Таблица 2

Биохимические показатели крови больных до начала лечения, $M \pm t$

Показатель	Общая выборка, $n=60$	Урсолив, $n=30$	Урсосан, $n=30$	p (Урсолив/Урсосан)
АлАТ, ЕД/л	136,0 $\pm$ 70,4	138,5 $\pm$ 66,0	133,5 $\pm$ 75,6	0,9
АсАТ, ЕД/л	72,0 $\pm$ 15,9	74,5 $\pm$ 11,7	68,0 $\pm$ 19,4	0,2
ЩФ, ЕД/л	214,0 $\pm$ 59,5	197,0 $\pm$ 52,2	239,5 $\pm$ 61,8	0,006
ГГТП, ЕД/л	76,5 $\pm$ 93,7	83,0 $\pm$ 97,9	71,5 $\pm$ 90,7	0,12
Билирубин общий, мкмоль/л	11,0 $\pm$ 4,4	10,0 $\pm$ 3,4	13,5 $\pm$ 4,8	0,03
Холестерин общий, ммоль/л	6,6 $\pm$ 0,8	6,5 $\pm$ 0,6	6,9 $\pm$ 0,9	0,16
ЛПВП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3	0,044
ЛПНП, ммоль/л	4,3 $\pm$ 0,8	4,3 $\pm$ 0,7	4,3 $\pm$ 1,0	0,93
ЛПОНП, ммоль/л	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,3	0,76
Триглицериды, ммоль/л	2,2 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,5	2,2 $\pm$ 0,7	0,61

Примечания: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, p — критерий статистической значимости различий между группами, получавшими в последующем Урсосан и Урсолив (U-критерий Манна–Уитни).

Вилкоксона, для сравнения по бинарным признакам — Cochran Q test. Различия между несколькими группами показателей изучали с помощью метода ANOVA Краскела–Уоллиса. Полученные различия считали достоверными при значениях $p < 0,05$. При множественных парных сравнениях использовалась поправка Бонферони.

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике (ЛЭК НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства.

Результаты исследования

Общая характеристика исследуемых групп

В исследование включены 60 человек, соответствовавшие критериям включения. Средний возраст обследованных составил 41,5 $\pm$ 8,8 года. Преимущественно молодой возраст может быть объяснен критериями включения/невключения в исследование. Достоверных различий по возрасту в выделенных группах не отмечено (39,5 $\pm$ 9,7

года у получавших Урсолив и 42,5 $\pm$ 7,98 года у получавших Урсосан, $p=0,644$). Половой состав отличался между группами: среди тех, кто был рандомизирован в группу, получавшую Урсолив, вошли 8 мужчин и 22 женщины, в группе, получавшей лечение Урсосаном, — 21 мужчина и 9 женщин.

Избыточная масса тела была характерна для выборки в целом — средний индекс массы тела (ИМТ) составил 29,0 $\pm$ 2,8 кг/м². При этом ИМТ в группе больных, получавших Урсолив, был исходно более высоким, чем в группе, получавшей Урсосан: 29,35 $\pm$ 3,24 кг/м² по сравнению с 27,8 $\pm$ 2,02 кг/м², $p=0,02$. К концу исследования зафиксировано недостоверное снижение ИМТ до 29,35 $\pm$ 3,33 кг/м² ($p=0,043$) у больных, получавших Урсолив, в то время как в группе больных, получавших Урсосан, ИМТ снизился достоверно (с 27,8 $\pm$ 2,02 до 27,45 $\pm$ 2,05 кг/м², $p=0,02$). При межгрупповом сравнении ИМТ в конце лечения сохранялись достоверные отличия между группами ($p=0,01$).

Результаты лабораторных исследований, полученные у пациентов исходно, представлены в табл. 2.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

Маркёры цитолиза

Как в группе, получавшей Урсолив, так и в группе, получавшей Урсосан, отмечалось достоверное последовательное снижение активности и АлАТ, и АсАТ: выявлены достоверные отличия между значениями этих лабораторных маркёров, полученными на визитах 1 и 3, а также 3 и 4 (во всех случаях $p < 0,0001$). Аналогично получены

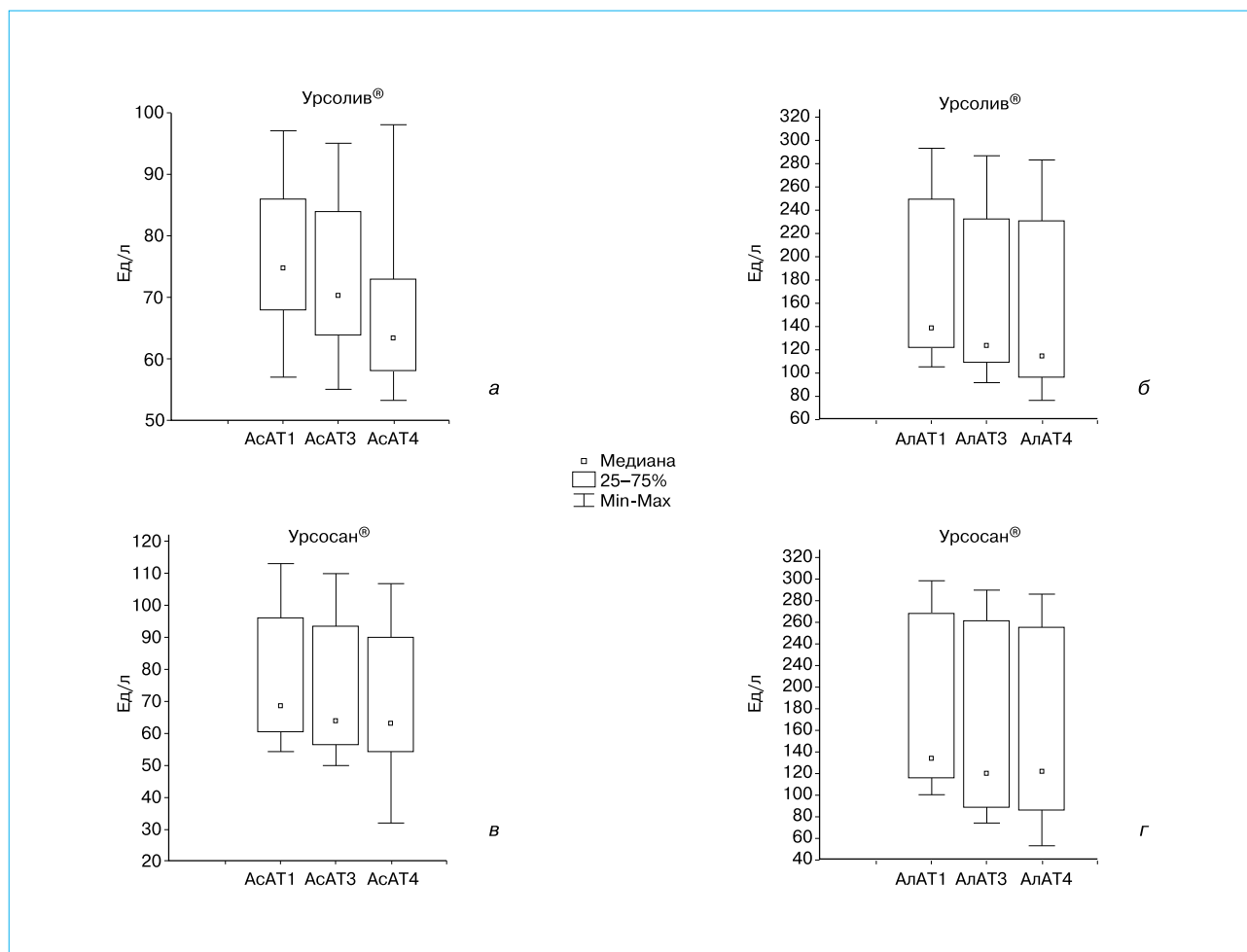


Рис. 2. Динамика сывороточных аминотрансфераз в группах наблюдения: а – АсАТ в группе Урсалива ($n=30$), б – АлАТ в группе Урсалива ($n=30$), в – АсАТ в группе Урсосана ($n=30$), г – АлАТ в группе Урсосана ($n=30$).

Примечание. На этом и последующих рисунках представлены медианы исследуемых показателей в общей выборке по визитам (1–4) и медианы на конкретных визитах (1, 3, 4).

достоверные отличия между исходными значениями обеих аминотрансфераз, а также через 90 дней терапии (визиты 1 и 4) – $p < 0,0001$. Динамика значений сывороточных маркёров цитолиза представлена на рис. 2.

Сравнительный анализ показателей сывороточных аминотрансфераз после 90 дней терапии не выявил статистически достоверных различий между подгруппами. Так, на 4-м визите уровни АсАТ в группе, получавшей Урсалив, составили $63,5 \pm 11,8$ ЕД/л, а в группе, получавшей Урсосан, $63,0 \pm 19,9$ ЕД/л ($p=0,95$). Аналогичными были показатели АлАТ – $114,0 \pm 70,9$ и $120,5 \pm 82,1$ ЕД/л соответственно ($p=0,842$). Таким образом, можно заключить, что, по всей видимости, дополнительный компонент Урсалива – лактулоза в дозе 25 мг/кг/сут не оказывает существенного влияния на цитолитический синдром у больных НАСГ, по крайней мере, в течение 3 мес приема.

Маркёры холестаза

Несмотря на то, что исходные значения уровней сывороточного билирубина оставались в пределах нормы (см. табл. 2), отмечены достоверные отличия по его уровням между группами. К моменту окончания курса лечения значения этого лабораторного маркёра существенно не изменялись от исходных как в группе, получавшей Урсалив ($p=0,299$), так и в группе, получавшей Урсосан ($p=0,23$) – табл. 3. В то же время между визитами 1 и 3 были выявлены достоверные различия в группе Урсосана ($p=0,0029$), а в группе Урсалива таких различий выявлено не было ($p=0,14$). Вероятно, это связано со значительным разбросом показателей общего билирубина на 1-м визите в группе, получавшей в последующем Урсалив, и достоверно большими исходными значениями общего билирубина в группе Урсосана ($p=0,033$). Такая исходная ситуация в сочетании с недостоверной тенденцией к приросту уровня общего билирубина в группе Урсалива и его снижению в группе Урсосана к 4-му визи-

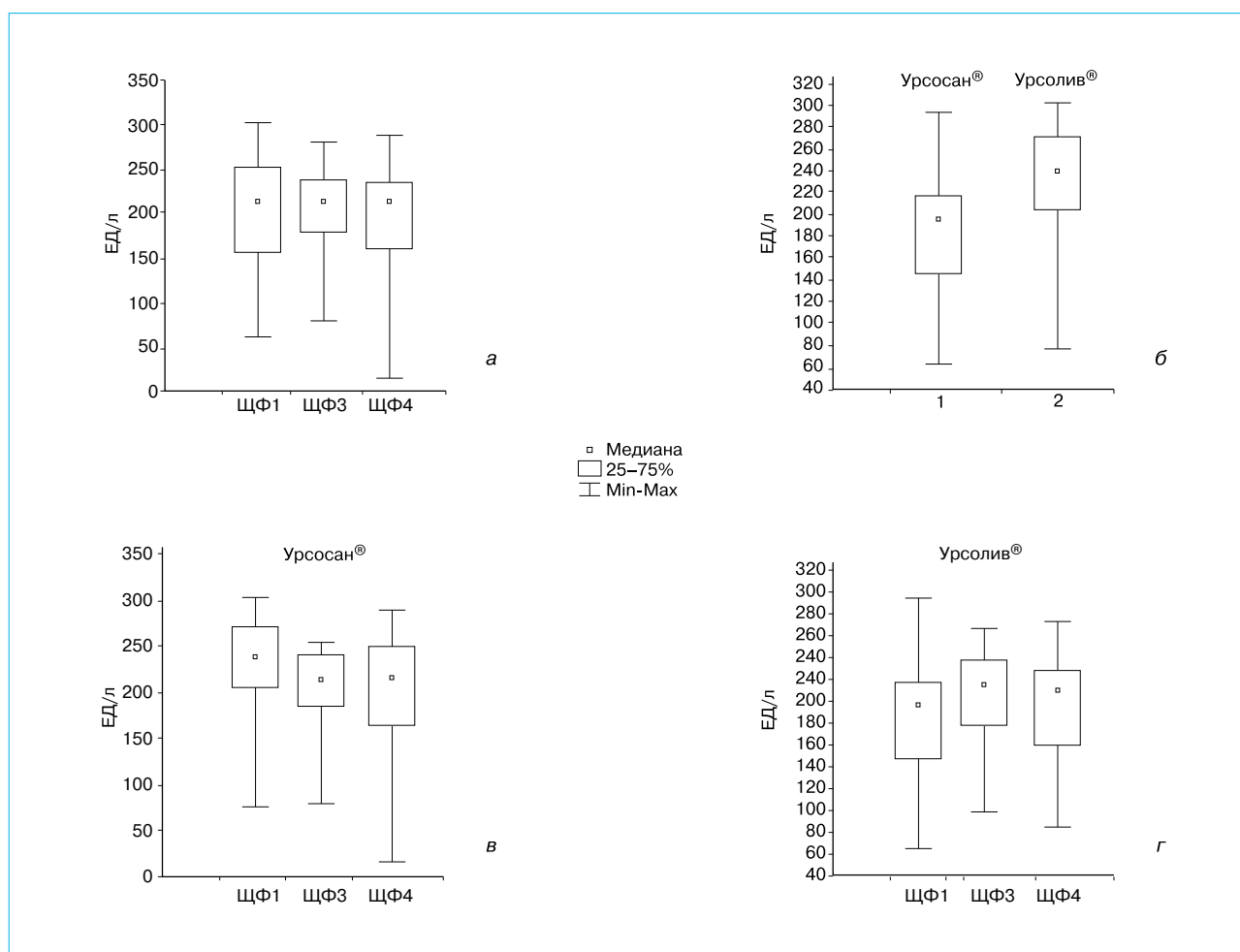


Рис. 3. Медианы значений ЩФ:

а — в общей выборке ($n=60$) по визитам; б — исходные значения в группах сравнения (визит 1); в — динамика значений в группе Урсосана; г — динамика значений в группе Урсолива

ту привела к появлению статистических отличий по этому показателю при сравнении двух групп (достоверно ниже в группе Урсосана, $p=0,0162$). На наш взгляд, подобные находки не имеют клинического значения ввиду колебания медиан общего билирубина в пределах референтного интервала.

Значения щелочной фосфатазы исходно у всех обследуемых находились в пределах нормы (рис. 3б): референтный интервал локальной лаборатории 60–310 ЕД/л, размах значений от 63 до 302 ЕД/л, среднее значение $206,7 \pm 59,5$ ЕД/л (см. табл. 2, рис. 3а). Как видно на рис. 3а, в целом у обследованных в динамике отмечено недо-

стоверное снижение активности ЩФ как между визитами (1 и 3 — $p=0,88$; 3 и 4 — $p=0,373$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4 — $p=0,314$). На момент завершения исследования (визит 4) среднее значение ЩФ составило $196,6 \pm 55,7$ ЕД/л.

Внутригрупповой анализ выявил достоверное повышение уровня ЩФ в группе больных, получавших Урсоллив, между визитами 1 и 3 ($197,0 \pm 52,2$ и $215,0 \pm 43,1$ ЕД/л соответственно, $p=0,0082$) с последующим снижением (рис. 3г), при этом между начальной и конечной точками наблюдения (визиты 1 и 4) достоверных различий не зафиксировано ($197,0 \pm 52,2$ и $208,0 \pm 48,4$ ЕД/л соответственно, $p=0,299$). В группе больных, получавших Урсосан, напротив, отмечено достоверное снижение значений ЩФ между визитами 1 и 3 ($239,5 \pm 61,8$ ЕД/л по сравнению с $215,5 \pm 54,7$ ЕД/л, $p=0,0042$ — рис. 3в), а также между начальной и конечной точками наблюдения ($239,5 \pm 61,8$ ЕД/л по сравнению с $216,0 \pm 62,9$ ЕД/л на визитах 1 и 4 соответственно, $p=0,0148$).

Таблица 3

Динамика показателей общего билирубина (мкмоль/л) в группах наблюдения, $M \pm m$

Препарат	Визит 1	Визит 3	Визит 4
Урсоллив	$10,0 \pm 3,4$	$9,0 \pm 3,2$	$9,5 \pm 2,8^{**}$
Урсосан	$13,5 \pm 4,8^*$	$11,0 \pm 3,4^*$	$12,0 \pm 3,2^{**}$

* $p=0,0029$, ** $p=0,0162$.

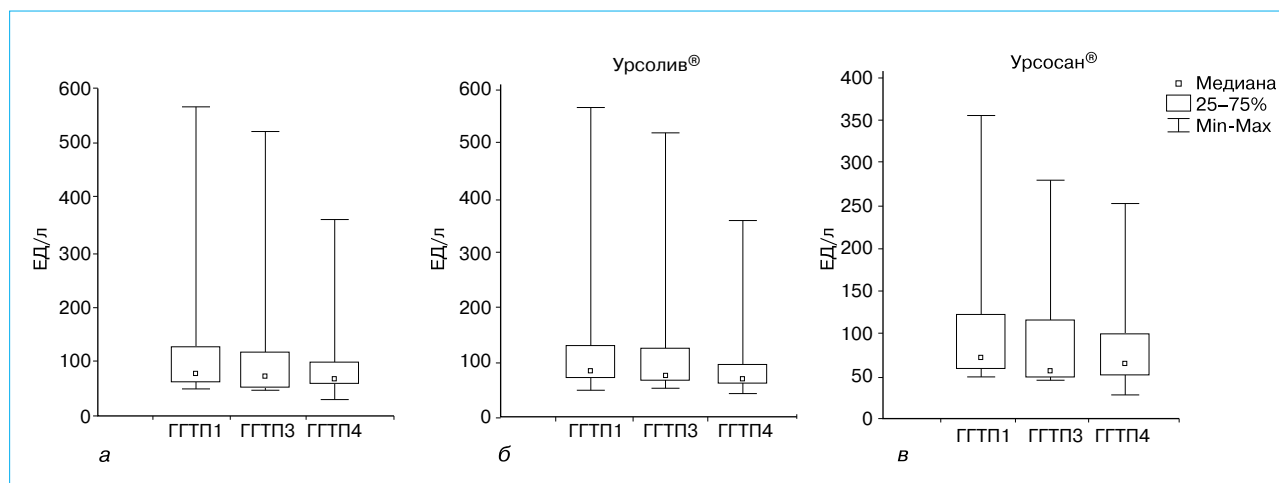


Рис. 4. Медианы значений ГГТП:

а – в общей выборке ($n=60$) по визитам; б – в группе Урсолива; в – в группе Урсосана

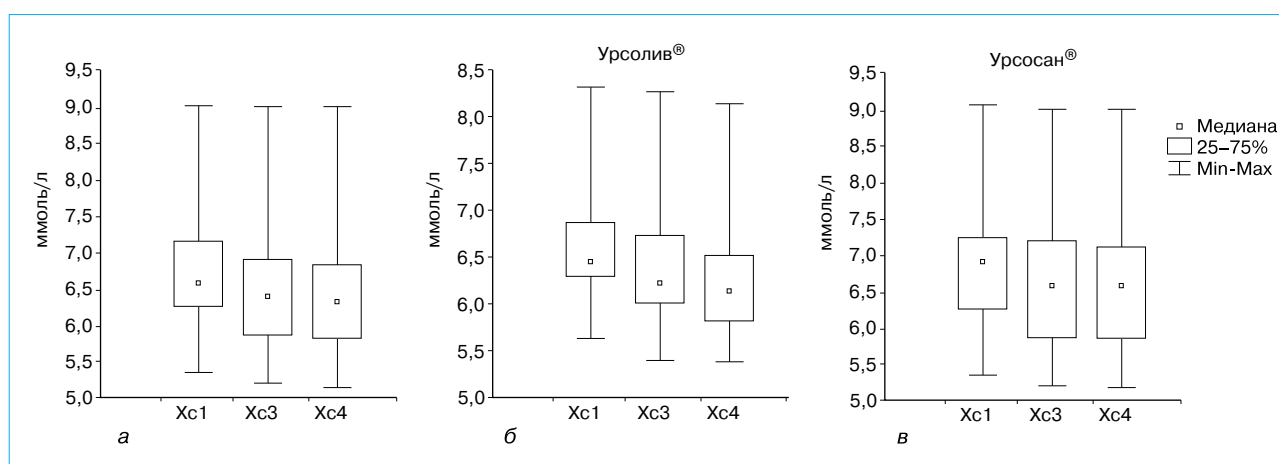


Рис. 5. Медианы значений общего холестерина:

а – в общей выборке ($n=60$) по визитам; б – в группе Урсолива; в – в группе Урсосана

Межгрупповой анализ, несмотря на существенно более высокие значения ЩФ в группе Урсосана (см. табл. 2), не выявил различий по этому параметру к концу наблюдения ($p=0,6$). Вероятно, эти результаты свидетельствуют о более быстром и выраженном влиянии Урсосана на данный показатель у больных НАСГ или же о вариабельности показателей ввиду относительно небольшого количества пациентов в каждой из групп.

Динамика значений *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) представлена на рис. 4. Наблюдалось последовательное снижение значений этого фермента: достоверные различия зафиксированы между значениями, полученными на визите исходной оценки и на визитах 3 и 4, а также между визитами 3 и 4 (рис. 4а).

Внутригрупповой анализ выявил аналогичную тенденцию (рис. 4б, в). В обеих группах в динамике определялось достоверное снижение уровня ГГТП к конечному визиту по сравнению с исходными данными ($p<0,0001$ для Урсолива и $p=0,0002$

для Урсосана). Важно отметить, что в группе Урсолива достоверное снижение было обнаружено не только между 1-м и 4-м визитами, но и между визитами 1 и 3, 3 и 4 – с $71,5\pm 90,7$ ЕД/л на визите 1 до $54,0\pm 72,0$ ЕД/л на визите 3 ($p=0,000003$) и до $64,0\pm 60,4$ ЕД/л на визите 4 ($p=0,0002$). При этом в группе Урсосана медианы значений ГГТП на 3-м и 4-м визитах между собой не различались ($p=0,462$). Сравнительный анализ между группами выявил отсутствие различий по уровню ГГТП в группах на исходном ($p=0,106$) и конечном визитах ($p=0,254$). Однако, учитывая отсутствие отличий по значениям ГГТП между группами исходно, а также в конце лечения, вышеупомянутые различия в динамике фермента могут косвенно свидетельствовать о более быстром снижении концентрации ГГТП под влиянием Урсолива.

Гиперхолестеринемия отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование как один из типичных признаков метаболического синдрома. Медиана значений общего холестерина (Хс) на

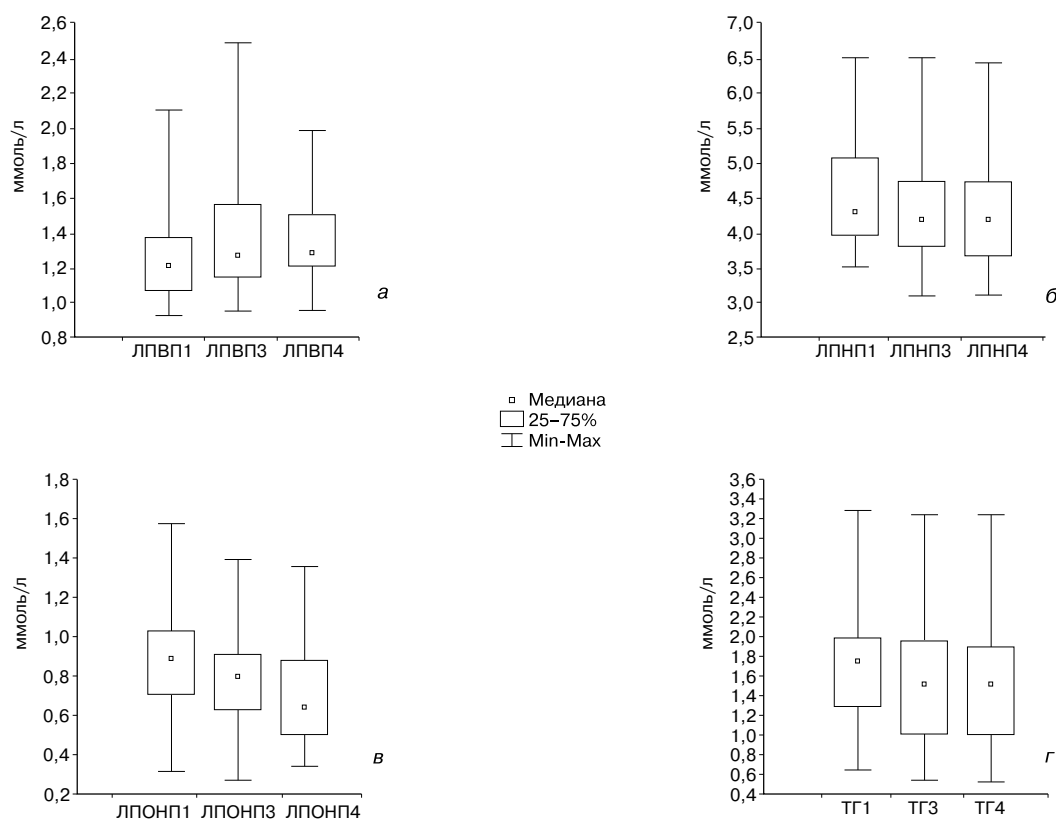


Рис. 6. Медианы значений ЛПВП (а), ЛПНП (б), ЛПОНП (в) и ТГ (г)

скрининговом визите составила 6,6 ммоль/л, максимум достигал 9,0 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 3,5–5,2 ммоль/л). В динамике медиан Хс в общей выборке отмечено достоверное снижение показателя как между визитами 1 и 3, а также 3 и 4, так и между

начальной и конечной точками (1 и 4) — во всех случаях $p < 0,0001$ (рис. 5а). На момент завершения исследования (визит 4) медиана Хс составила 6,3 ммоль/л.

Исходный уровень общего холестерина между группами достоверно не отличался ($p = 0,168$).

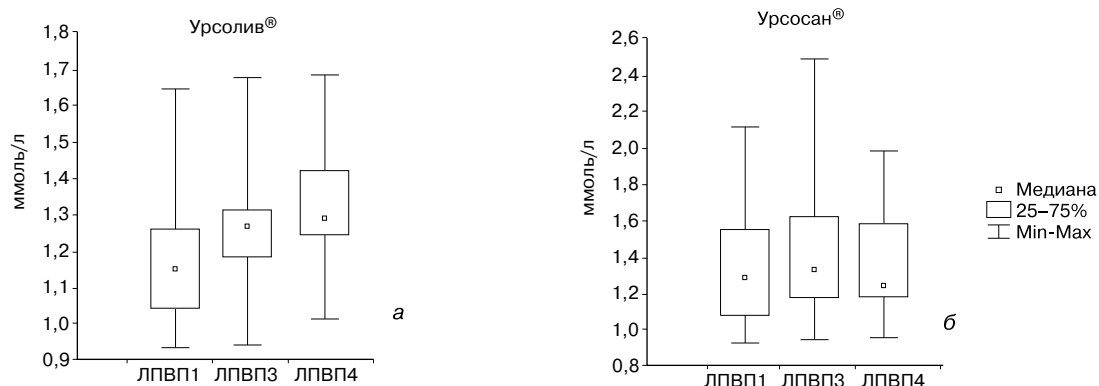


Рис. 7. Медианы значений ЛПВП в группах Урсалива (а) и Урсосана (б) по визитам; медианы значений на визитах 1, 3, 4

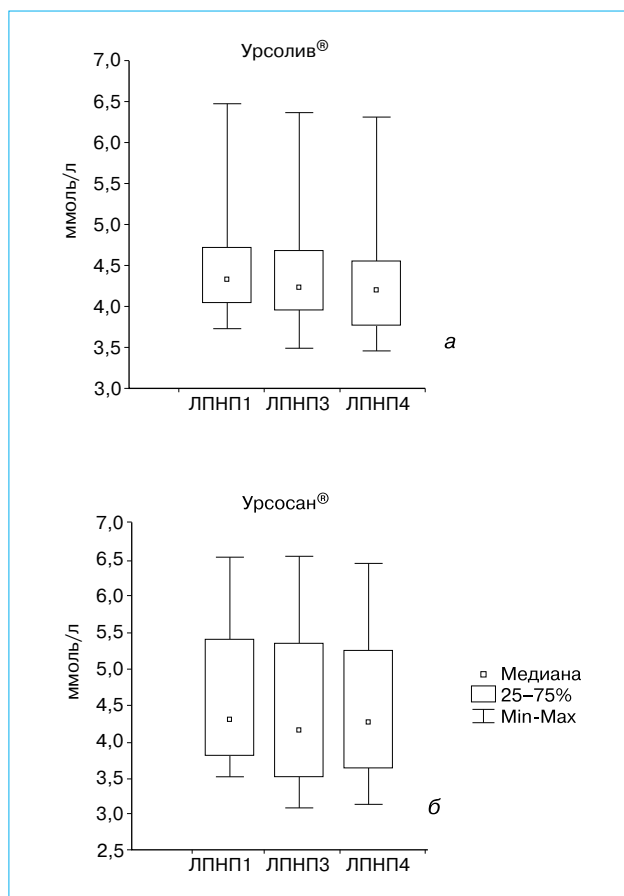


Рис. 8. Медианы значений ЛПНП в группах Урсолива (а) и Урсосана (б) по визитам; медианы значений на визитах 1, 3, 4

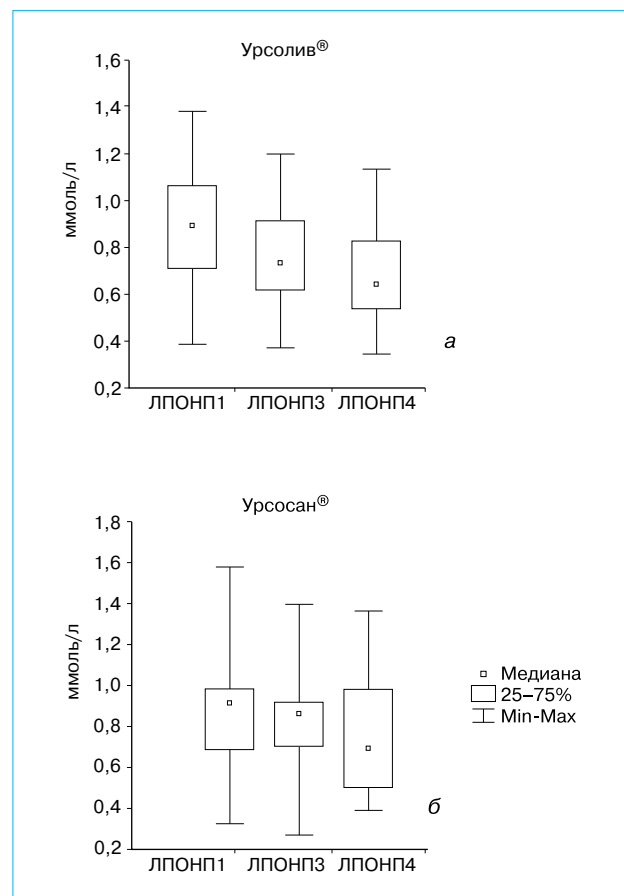


Рис. 9. Медианы значений ЛПОНП в группах Урсолива (а) и Урсосана (б)

В обеих группах выявлено достоверное ($p < 0,0001$) снижение концентрации общего Хс (при сравнении показателей на визитах 1 и 3, 1 и 4 в обеих группах) – рис. 5б, в. Следует отметить, что только в группе Урсолива наблюдалась достоверная динамика (снижение) уровня общего Хс между 3-м и 4-м визитами ($p < 0,0001$), чего не обнаружено в группе Урсосана ($p = 0,153$). При этом, вероятно из-за относительной малочисленности выборки, сравнение медиан исследуемого параметра в группах не показало достоверных отличий на 4-м визите ($p = 0,134$).

Медиана ЛПВП на скрининговом визите составила 1,2 ммоль/л, минимум достигал 0,9 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 0,9–2,1 ммоль/л). В динамике отмечено достоверное повышение как между визитами (1 и 3), так и между начальной и конечной точками (1 и 4) – в обоих случаях $p < 0,0001$ (рис. 6а). Достоверных отличий медиан ЛПВП между 3-м и 4-м визитами не найдено ($p = 0,0533$). На момент завершения исследования (визит 4) медиана составила 1,28 ммоль/л.

Анализ динамики сывороточных концентраций ЛПНП и ЛПОНП выявил аналогичную

тенденцию в сторону нормализации липидного профиля крови со снижением этих показателей (рис. 6б, в). Средние значения ЛПНП и ЛПОНП на первом визите в общей выборке составили $4,55 \pm 0,83$ и $0,91 \pm 0,25$ ммоль/л (медианы – 4,29 и 0,9 соответственно). Отмечено достоверное снижение концентрации ЛПНП как между визитами 1 и 3 ($p < 0,0001$) и 3 и 4 ($p = 0,0013$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4; $p < 0,0001$) – см. рис. 6б. Аналогичная, но более выраженная динамика достигнута при анализе медиан ЛПОНП как между визитами (1 и 3; 3 и 4), так и между начальной и конечной точками (1 и 4) – во всех случаях $p < 0,0001$ (см. рис. 6в). На момент завершения исследования (визит 4) медианы ЛПНП и ЛПОНП составили 4,19 и 0,65 ЕД/л.

Средние значения триглицеридов (ТГ) на скрининговом визите составили $2,05 \pm 0,57$ (медиана – 2,15) ммоль/л, максимальное значение 3,36 ммоль/л (референтный интервал локальной лаборатории 0,4–2,3 ммоль/л). В динамике наблюдалось достоверное снижение медиан как между визитами (1 и 3; $p = 0,006$), так и между начальной и конечной точками (1 и 4; $p = 0,0017$) – рис. 6г. Достоверных отличий медиан ТГ

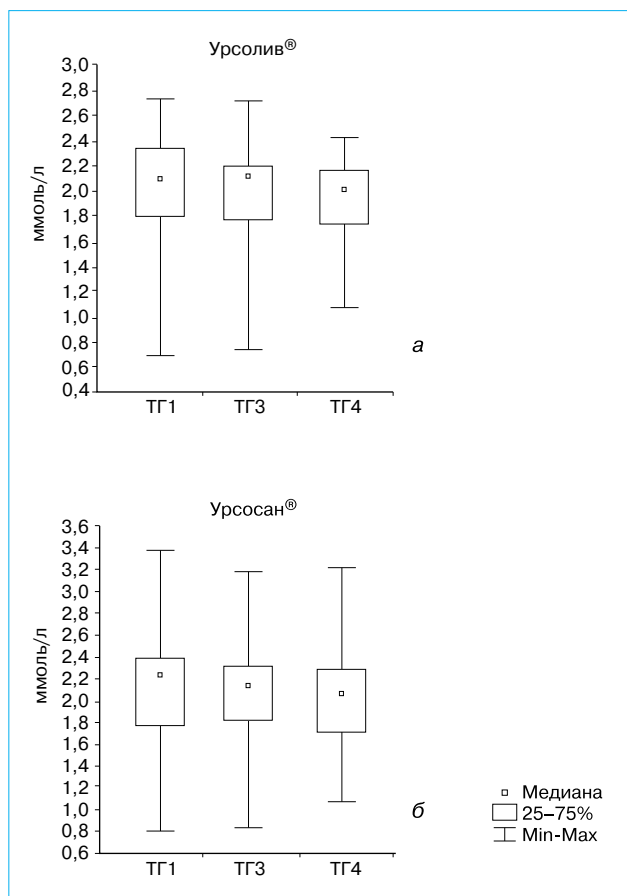


Рис. 10. Медианы значений ТГ в группах Урсалива (а) и Урсосана (б)

между 3-м и 4-м визитами не отмечено ($p=0,363$). На момент завершения исследования (визит 4) средние значения ТГ составили $1,94 \pm 0,42$ (медиана – 2,02) ммоль/л.

Исходно, несмотря на рандомизацию, медиана ЛПВП в группе Урсосана оказалась статистически достоверно выше, чем в группе Урсалива ($p=0,045$) – рис. 7. За время наблюдения отмечено достоверное повышение уровня ЛПВП в группе Урсалива ($p<0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4-м визитами) см. рис. 6а. В группе Урсосана также обнаружена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛПВП ($p<0,0001$ между 1-м и 3-м, $p=0,034$ между 1-м и 4-м визитами – рис. 7б) при недостоверной динамике медиан ЛПВП между 3-м и 4-м визитом ($p=0,181$). Однако сравнение концентрации ЛПВП на 4-м визите между группами не выявило статистически достоверных отличий ($p=0,982$).

Медианы ЛПНП в группах сравнения исходно статистически достоверно не различались ($p=0,936$) – рис. 8. За время наблюдения нами отмечено достоверно снижение ЛПНП в группе Урсалива ($p<0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4-м визитами; рис. 8а). В группе Урсосана также

выявлена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛПНП ($p<0,0001$ между 1 и 3, 1 и 4-м визитами, рис. 8б) при недостоверной динамике медиан ЛПНП между 3 и 4-м визитами ($p=0,869$). Однако сравнение медиан ЛПНП на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p=0,602$).

Исходно медианы ЛПОНП в группах сравнения достоверно не различались ($p=0,764$) – рис. 9. За время наблюдения отмечено достоверное снижение уровня ЛПОНП в группе Урсалива ($p<0,0001$ между визитами 1 и 3, 1 и 4, 3 и 4) – рис. 9а. В группе Урсосана также выявлена достоверная, но менее выраженная динамика уровня ЛПОНП ($p<0,001$ между 1-м и 3-м, $p=0,002$ между 1-м и 4-м, $p=0,025$ между 3-м и 4-м визитами) – рис. 9б. Однако сравнение медиан ЛПОНП на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p=0,432$).

Исходно медианы ТГ в группах сравнения статистически достоверно не различались ($p=0,613$) – рис. 10. За время наблюдения отмечено достоверное снижение ТГ в группе Урсалива ($p<0,006$ между визитами 1 и 4) – рис. 10а. При этом между плазменными уровнями ТГ на 1-м и 3-м, 3-м и 4-м визитах в этой группе достоверных отличий выявлено не было ($p=0,116$ и $0,319$ соответственно). В группе Урсосана также обнаружено достоверное снижение уровня ТГ ($p=0,023$ между 1-м и 3-м, $p=0,023$ между 1-м и 4-м визитами при отсутствии достоверных различий между медианами на 3-м и 4-м визитах) – рис. 10б. Сравнение значений ТГ на 4-м визите между группами не показало статистически достоверных отличий ($p=0,366$).

Обсуждение результатов исследования

Лечение больных НАГС представляет непростую задачу. Наиболее физиологические подходы, такие как ограничение легко усваиваемых углеводов и жиров в пище, физическая активность и снижение массы тела, часто не дают должного эффекта в клинической практике, что обуславливает необходимость применения лекарственной терапии. Воздействие на инсулинорезистентность, один из основных факторов патогенеза НАСГ, также не всегда возможно, учитывая, что препараты, применяющиеся для этой цели, имеют спектр противопоказаний и побочных реакций [29]. Например, использование глитазонов – средств, стимулирующих ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR) и повышающих таким образом чувствительность тканей к инсулину, хотя и было эффективно в отношении сывороточных маркеров воспаления при НАСГ, ассоциировалось с набором массы тела, а также

со спектром побочных действий на сердечно-сосудистую систему [16].

Влияние препаратов УДХК на клинические параметры у больных НАСГ широко дискутируется в научной литературе. В 1996 г. J. Laurin и соавт. опубликовали материалы пилотного исследования, в котором принимали участие 24 пациента с НАЖБП, которые получали 13–15 мг/кг/сут УДХК в течение 12 мес [25]. Результаты этого исследования свидетельствовали о выраженном снижении уровней ЩФ (–8%), АлАТ (–30%), ГГТП (–45%), что сопровождалось также улучшением гистологической картины ткани печени.

Предполагается, что положительное влияние препаратов УДХК при НАСГ может быть обусловлено тем, что они уменьшают апоптоз гепатоцитов, являющийся характерным признаком НАСГ [11, 19]. Кроме того, одним из ключевых звеньев патогенеза НАСГ считается увеличение продукции провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли- α , который служит одним из основных стимуляторов воспалительной клеточной инфильтрации ткани печени, а также продукции клетками Ito соединительнотканного матрикса [2, 3, 24, 42]. УДХК может уменьшать сывороточные уровни этого цитокина; по крайней мере, данный эффект был зарегистрирован у пациентов с первичным билиарным ЦП [28]. По данным нескольких исследований, таурин-связанная УДХК может уменьшать проявления оксидативного стресса в эндоплазматическом ретикулуме, восстанавливать чувствительность мышечной ткани и гепатоцитов к инсулину и уменьшать выраженность стеатоза печени [23, 31]. Эти предпосылки являются обоснованием к использованию препаратов УДХК при НАСГ.

Однако в свете упомянутых выше эффектов не вполне объяснимы результаты ряда рандомизированных исследований, в которых эффективность УДХК при НАСГ была продемонстрирована лишь частично или не была зарегистрирована вовсе. Так, K.D. Lindor и соавт. при наблюдении в течение 2 лет за 166 больными с гистологическим подтвержденным диагнозом НАСГ, получавшими 13–15 мг/кг/сут УДХК или плацебо, выявили, что изменения активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП были сопоставимыми между основной группой и группой плацебо [27].

J.F. Dufuor и соавт. в исследовании с аналогичным дизайном, в котором 48 больных НАСГ получали УДХК, УДХК в комбинации с витамином Е или плацебо, хотя и выявили достоверное улучшение биохимических параметров крови (АлАТ и АсАТ) в группе УДХК + витамин Е и в группе УДХК (АлАТ), значимых изменений в ткани печени по данным гистологического исследования не регистрировали [17]. Возможным объяснением этому может быть то, что дозы

УДХК, использовавшиеся в указанных работах, были относительно низкими.

Действительно, в недавно опубликованном исследовании V. Ratziu и соавт. у 126 пациентов с НАСГ, которые получали УДХК в дозе 28–35 мг/кг/сут в течение 12 мес, отмечено снижение активности АлАТ на 28,3% по сравнению с исходным уровнем и снижением на 1,6% в группе плацебо ($p < 0,001$). Аналогично наблюдалось уменьшение активности АсАТ у 8% больных основной группы по сравнению с ее увеличением на 9% в группе контроля ($p < 0,001$) [34]. Нормализация уровней АлАТ достигнута у 24,5% больных в группе УДХК и лишь у 4,8% в группе плацебо ($p = 0,003$). Авторами также отмечено уменьшение активности ГГТП в основной группе на 51%, в то время как в группе плацебо активность этого фермента возросла на 19% ($p < 0,001$). Хотя контрольные исследования гистологической картины авторами не проводились, показатели FibroTest®, отражающего выраженность фиброза печени на основании его сывороточных маркеров, существенно снижались по сравнению с плацебо ($p < 0,001$).

В другом исследовании (U.F. Leuschner и соавт.) при применении в течение 18 мес УДХК в дозе 23–28 мг/кг/сут у больных с гистологически верифицированным диагнозом НАСГ не выявлено достоверных отличий по данным гистологической картины ткани печени по сравнению с плацебо. В то же время авторами отмечено снижение сывороточных маркеров воспаления и холестаза в обеих группах с наличием достоверных различий лишь по ГГТП (–52,42% и –16,84% по сравнению с исходными данными в группах УДХК и плацебо соответственно, $p < 0,0001$). Интересно, что при проведении субанализа для выявления тех больных, у которых лечение препаратами УДХК было эффективно в отношении уменьшения гистологической активности воспаления, выяснилось, что значимого улучшения по сравнению с плацебо удастся достичь у мужчин ($p < 0,011$), у пациентов в возрасте моложе 50 лет ($p < 0,002$), у лиц с исходным индексом массы тела ≤ 30 кг/м² ($p < 0,023$), а также с исходно выраженным (> 80 ЕД/л) повышением активности АлАТ ($p < 0,025$) [26].

В свете вышесказанного неудивительными являются результаты, полученные в настоящей работе. Несмотря на то, что мы не проводили преднамеренный отбор пациентов по данным критериям, в нашем исследовании приняли участие лица преимущественно моложе 50 лет, с исходно повышенным уровнем АлАТ и с ИМТ, который в среднем был менее 30 кг/м² – в рутинной практике среди больных НАСГ такой портрет пациента представлен наиболее часто. Тем более важными с клинической точки зрения являются факты положительного влияния УДХК как в качестве монотерапии, так и в комбинации с лактулозой на биохимический профиль пациентов с НАСГ.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что между серологическими маркерами цитолиза и гистологической картиной воспаления имеется прямая зависимость [41]. Кроме того, существует взаимосвязь между рядом серологических маркеров (например, соотношение АЛТ/АсАТ, ГТП и в ряде случаев ЩФ) и гистологической выраженностью фиброза печени [14, 21, 35]. Хотя нами гистологическая верификация не проводилась, данные подобных исследований позволяют в определенной степени предполагать гистологическое улучшение у наших больных.

В представленной работе не было выявлено значимых отличий между группами, получавшими УДХК в качестве монотерапии, и теми, кому назначалось лечение комбинированным препаратом (УДХК и лактулоза). Тем не менее, данные экспериментов на животных свидетельствуют о возможном положительном влиянии лактулозы на биохимические маркеры воспаления — у крыс с НАСГ, вызванным избыточным по жировому составу рационом, получавших лактулозу, выявлено значимое уменьшение активности АЛТ и АсАТ по сравнению с контролем через 8 нед ее приема ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно) [18]. В этих же исследованиях отмечено положительное влияние лактулозы и на содержание триглицеридов — при исходно сопоставимых уровнях через 8 нед достигались достоверные отличия по этому показателю ($0,44 \pm 0,14$ ммоль/л в группе наблюдения по сравнению с $0,83 \pm 0,20$ в группе контроля, $p < 0,05$).

Использование при НАСГ пребиотических препаратов, в частности лактулозы, с целью коррекции эндотоксемии (восстановление микробиоценоза, разрешение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке) оценивалось в ряде открытых исследований. Было показано, что подобный подход способствует улучшению клинического состояния больных и оказывает положительное влияние на гистологические характеристики печени [38, 40].

В ранее опубликованной нами работе [7] при использовании комбинации лактулозы и УДХК (Урсолив®) отмечалось достоверное разрешение астенического синдрома и метеоризма, достоверное увеличение в кале бифидобактерий при достоверном уменьшении числа штаммов условно-патогенной микрофлоры. Предположительно выявленный эффект может быть обусловлен тем,

что лактулоза ферментируется толстокишечными бактериями до молочной и уксусной кислот, что приводит к снижению внутрикишечного pH, уменьшает образование аммиака и нормализует скорость кишечного транзита. Лактулоза является стимулятором роста молочнокислой палочки, бифидобактерий и грамположительной флоры, в то время как размножение грамотрицательных бактерий притормаживается, что сопровождается уменьшением выраженности эндотоксемии [15, 38, 40].

Отсутствие достоверных отличий по основным изучаемым параметрам между группами УДХК и УДХК в сочетании с лактулозой может быть обусловлено рядом причин. В частности, одной из них является, возможно, отличие в половом составе: в группе, получавшей Урсосан, было больше мужчин, которые, как было отмечено, лучше отвечают на терапию высокими дозами УДХК [26], в то время как в группе, получавшей Урсолив, было достоверно больше женщин. Кроме того, исходный индекс массы тела в среднем был выше в группе УДХК в сочетании с лактулозой. По-видимому, требуются дополнительные, тщательно спланированные исследования с большим составом групп, для того чтобы полнее оценить влияние высоких доз УДХК в комбинации с лактулозой на серологические показатели и гистологические параметры у больных НАСГ.

Выводы

Сравнительный анализ 90-дневной терапии препаратами Урсолив® (в дозе примерно 20 мг/кг/сут УДХК и 25 мг/кг/сут лактулозы) и Урсосан® (в дозе примерно 20 мг/кг/сут УДХК) у пациентов в возрасте 20–70 лет с НАСГ показал:

— применение комбинации УДХК и лактулозы (Урсолив) и монотерапии УДХК (Урсосан) приводит к достоверному снижению уровня аминоксидотрансфераз, ГТП, общего холестерина, ЛПНП, ЛПОНП и ТГ;

— выявленная тенденция к более выраженному влиянию на анализируемые биохимические параметры в комбинации УДХК и лактулозы по сравнению с монотерапией УДХК при отсутствии достоверных отличий, обусловленных, вероятно, особенностями выборки, позволяет применять не только высокие дозы УДХК, но и УДХК в сочетании с лактулозой в лечении больных НАСГ.

Список литературы

1. Богомолов П.О., Бугверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени // Гепатол. форум. — 2006. — № 3. — С. 4–10.
1. Bogomolov P.O., Bueverov A.O. The multifactor genesis

of the fatty liver disease // Hepatologic Forum. — 2006. — № 3. — P. 4–10. [in Russian]

2. Бугверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.

2. *Bueverov A.O.* The oxidative stress and its role in the liver injury // *Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* — 2002. — Vol. 12, N 4. — P. 21–25. [in Russian]
3. *Буверов А.О., Маевская М.В.* Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2003. — № 3. — С. 2–7.
3. *Bueverov A.O., Mayevskaya M.V.* Some pathogenic and clinical issues of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — N 3. — P. 2–7. [in Russian]
4. *Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О.* Неалкогольный стеатогепатит // *Рус. мед. журн.* — 2000. — № 2. — С. 41–45.
4. *Ivashkin V.T., Shulpeikova Yu.O.* The nonalcoholic steatohepatitis // *Rus. Med. J.* — 2000. — N 2. — P. 41–45. [in Russian]
5. *Карнейро де Мур М.* Неалкогольный стеатогепатит // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2001. — № 3. — С. 12–15.
5. *Carneiro de Mure M.* The nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — N 3. — P. 12–15. [in Russian]
6. *Кучмин А.Н., Резван В.В., Евсиков К.Б. и др.* Состояние микробиоценоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени и методы ее коррекции // *Воен.-мед. журн.* — 2010. — Т. 331, № 6. — С. 20–26.
6. *Kuchmin A.N., Rezvan V.V., Evsikov K.B. et al.* The state of intestine microbiocenosis in the patients with the nonalcoholic fatty liver disease and the methods of its correction // *Military Med. J.* — 2010. — Vol. 331, N 6. — P. 20–26. [in Russian]
7. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др.* Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом // *Там же.* — 2012. — Т. 333, № 2. — С. 3–12.
7. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Morozov S.V. et al.* The efficiency and tolerance of the ursodeoxycholic acid, as the means of mono-therapy and in the combination with lactulose among the patients with the non-alcoholic steatohepatitis // *Ibid.* — 2012. — Vol. 333, N 2. — P. 3–12. [in Russian]
8. *Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Агафонова Н.А. и др.* Метаболические заболевания печени: проблемы терапии // *Фарматека.* — 2003. — № 10. — С. 47–52.
8. *Yakovenko E.P., Grigoryev P.Ya., Agafonova N.A. et al.* Metabolic liver diseases: the problems of the therapy // *Farmateka.* — 2003. — N 10. — P. 47–52. [in Russian]
9. *Adams L.A., Angulo P., Petz J. et al.* A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatol. Int.* — 2010. — Vol. 4 (3). — P. 628–633.
10. *Adams L.A., Feldstein A.E.* Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors and diagnosis // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 4 (5). — P. 623–635.
11. *Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al.* Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // *J. Lipid. Res.* — 2009. — Vol. 50 (9). — P. 1721–1734.
12. *Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F. et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — Vol. 132. — P. 112–117.
13. *Bellentani S., Tinbelli C.* Epidemiology and risk factors for fatty liver // *Steatohepatitis (NASH and ASH)* / Eds. *Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H.* — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001. — P. 3–10.
14. *Cales P., Laine F., Boursier J. et al.* Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50 (1). — P. 165–173.
15. *Compare D., Coccoli P., Rocco A. et al.* Gut-liver axis: The impact of gut microbiota on nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis.* — 2012. — Vol. 22. — P. 471–476.
16. *Dufour J.F.* NASH and thiazolidinediones: not to be taken lightly // *J. Hepatol.* — 2007. — Vol. 47. — P. 451–453.
17. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4 (12). — P. 1537–1543.
18. *Fan J.G., Xu Z.J., Wang G.L.* Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11 (32). — P. 5053–5056.
19. *Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al.* Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125 (2). — P. 437–443.
20. *Gentile C., Pagliassotti M.* The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease // *J. Nutr. Biochem.* — 2008. — Vol. 19. — P. 567–576.
21. *Guha I.N., Parkes J., Roderick P. et al.* Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47 (2). — P. 455–460.
22. *Ivashkin V., Drapkina O.* The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Russian Federation // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1207.
23. *Kars M., Yang L., Gregor M.F. et al.* Tauroursodeoxycholic acid may improve liver and muscle but not adipose tissue insulin sensitivity in obese men and women // *Diabetes.* — 2010. — Vol. 59. — P. 1899–1905.
24. *Kugelmas M., Hill D.B., Vivian B. et al.* Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — P. 413–419.
25. *Laurin J., Lindor K.D., Crippin J.S. et al.* Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study // *Hepatology.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1464–1467.
26. *Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al.* High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 52 (2). — P. 472–479.
27. *Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al.* Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 770–778.
28. *Neuman M., Angulo P., Malkiewicz I. et al.* Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 196–202.
29. *Neuschwander-Tetri B.A.* Lifestyle modification as the primary treatment of NASH // *Clin. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 13. — P. 649–665.
30. *Nishigaki Y., Ohnishi H., Moriwaki H., Muto Y.* Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1487–1493.
31. *Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L. et al.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // *Science.* — 2006. — Vol. 313. — P. 1137–1140.
32. *Pasumathy L., Srour J.* Nonalcoholic steatohepatitis: a review of the literature and updates in management // *South. Med. J.* — 2010. — Vol. 103 (6). — P. 547–550.

33. Rao M.S., Reddy J.K. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis // J. Semin. Liver Dis. — 2001. — Vol. 21. — P. 43–55.
34. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. — 2011. — Vol. 54 (5). — P. 1011–1019.
35. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // BMC Gastroenterol. — 2006. — Vol. 6. — P. 6.
36. Rodrigues C.M., Fan G., Wong P.Y. et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production // Mol. Med. — 1998. — Vol. 4. — P. 165–178.
37. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C. et al. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation // Cell Death Differ. — 1999. — Vol. 6. — P. 842–854.
38. Salminen S., Salminen E. Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 222. — P. 45–48.
39. Shanab A.A., Scully P., Crosbie O. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56 (5). — P. 1524–1534.
40. Soza A., Riquelme A., González R. et al. Increased orocecal transit time in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50 (6). — P. 1136–1140.
41. Suzuki A., Lymp J., Sauver J.S. et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis // Liver Int. — 2006. — Vol. 26 (10). — P. 1209–1216.
42. Wigg A.J. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis // Gut. — 2001. — Vol. 48. — P. 206–211.