

РОЛЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

АБДУЛЛАЕВА Г.Ж., ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А., АТОЕВА М.И., РАДЖАБОВА Г.М., ЮСУПОВА Х.Ф., БЕКМЕТОВА С.И., ИЛЬХАМОВА Л.Т., ИБРАГИМОВА И.А., ХОДИМЕТОВА Ш.А., СОБИРОВ А.Б., МАНСУРОВА В.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Республика Узбекистан

XULOSA

ARTERIAL GIPERTENZIYADA KARDIOMETABOLIK BUZILISHLARNI KORREKSIYALASHDA URSODEOKSIXOL KISLOTANING AHAMIYATI

Abdullaeva G.J., Xamidullaeva G.A., Atoeva M.I., Radjabova G.M., Yusupova X.F., Bekmetova S.I., Ilxomova L.T., Ibragimova I.A., Xodimetova Sh.A., Sobirov A.B., Mansurova V.X.

Respublika ixtisoslashtirilgan kardiologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi, Toshkent, O'zbekiston

Dolzarbligi. Metabolik assotsiatsiyalangan yog'li jigar kasalligi va dislipidemiya arterial gipertenziyada kardiometabolik kontinuumning muhim tarkibiy qismlari sifatida qaraladi.

Maqsad. Past va o'rta xavfli arterial gipertenziya (AG), dislipidemiya va jigar steatozi bo'lgan bemorlarda 6 oylik ursodeoksixol kislotasi (UDXK) terapiyasining kardiometabolik ko'rsatkichlarga ta'sirini baholash.

Material va usullar. Bir markazli prospektiv tadqiqotga 31 nafar bemor (o'rtacha yosh $47,32 \pm 10,91$ yil; ayollar 58 %) kiritildi. Ular I–II darajali AG (ESC/ESH 2023), dislipidemiya va jigar steatoziga ega edi. Barcha bemorlar bazis antigipertenziv terapiya qabul qildi; qo'shimcha ravishda UDXK (Ursosan Forte 500 mg) 15 mg/kg/sut dozada (o'rtacha sutkalik doza $1295,32 \pm 227,31$ mg) 6 oy davomida buyurildi. Ofis arterial bosimi (AB), epikardial yog' qalinligi (EYQ)ni o'lchash bilan exokardiografik ko'rsatkichlar, jigar fibroelastografiyasi (steatoz, fibroz), biokimyoviy qon ko'rsatkichlari (ALT, AST, GGT va boshqalar) hamda lipid profili baholandi. Laborator ko'rsatkichlar boshlang'ich davrda, 3 va 6 oydan so'ng tahlil qilindi.

Natijalar. Ofis sistolik AB $132,03 \pm 16,24$ dan $117,32 \pm 8,44$ mm sim.ust.gacha, diastolik AB esa $83,90 \pm 11,57$ dan $73,93 \pm 5,83$ mm sim.ust.gacha 6 oy o'tgach kamaydi ($p < 0,001$). EYQ $0,39 \pm 0,13$ sm dan $0,31 \pm 0,09$ sm gacha qisqardi ($p = 0,0026$). Fibroelastografiya ma'lumotlariga ko'ra, steatoz ko'rsatkichi $329 \pm 44,6$ dan $267,13 \pm 35,52$ dB/m gacha ($p < 0,001$), fibroz $5,86 \pm 1,32$ dan $5,03 \pm 1,19$ kPa gacha kamaydi ($p = 0,0117$). Transaminazalar kamayishi kuzatildi: ALT $31,13 \pm 17,18$ dan $22,10 \pm 9,71$ Yed/l gacha ($p = 0,001$), AST $22,22 \pm 8,98$ dan $16,46 \pm 4,48$ Yed/l gacha ($p = 0,0009$), shuningdek GGT $35,9 \pm 24,8$ dan $24,32 \pm 16,59$ Yed/l gacha kamaydi ($p = 0,008$). Umumiy xolesterin $235,32 \pm 45,57$ dan $204,68 \pm 39,70$ mg/dl gacha ($p = 0,0006$) va LDL-xolesterin $140,87 \pm 37,75$ dan $112,89 \pm 34,89$ mg/dl gacha ($p = 0,0003$) pasaydi, kuzatuv davrida statin terapiyasiz. Tana vazni, BMI va bel aylanasida sezilarli o'zgarish kuzatilmadi. UDXK bilan bog'liq jiddiy nojo'ya holatlar qayd etilmadi.

Xulosa. Past/o'rta xavfli AG, dislipidemiya va jigar steatozi bo'lgan bemorlarda kompleks terapiyaga UDXK (15 mg/kg/sut)ni qo'shish jigar steatozi va fibroz ko'rsatkichlarining yaxshilanishi, transaminazalar va GGtning kamayishi, umumiy hamda LDL-xolesterinning pasayishi, shuningdek epikardial yog' qalinligining qisqarishi bilan bog'liq bo'ldi, bunda antropometrik ko'rsatkichlarda sezilarli o'zgarish kuzatilmadi. Natijalar nazorat guruhi ishtirokidagi tadqiqotlarda tasdiqlanishi lozim.

Kalit so'zlar: metabolik assotsiatsiyalangan yog'li jigar kasalligi, arterial gipertenziya, jigar steatozi, jigar yog'lanish indeksi, ursodeoksixol kislotasi.

SUMMARY

THE ROLE OF URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE CORRECTION OF CARDIO-METABOLIC DISORDERS IN ARTERIAL HYPERTENSION

Abdullaeva G.Zh., Xamidullaeva G.A., Atoeva M.I., Radjabova G.M., Yusupova Kh.F., Bekmetova S.I., Ilkhamova L.T., Ibragimova I.A., Khodimetova Sh.A., Sobirov A.B., Mansurova V.Kh.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, Tashkent, Uzbekistan

Background. Metabolically associated fatty liver disease and dyslipidemia are considered important components of the cardio-metabolic continuum in arterial hypertension.

Objective. To evaluate the effect of 6-month therapy with ursodeoxycholic acid (UDCA) on cardio-metabolic parameters in patients with low- and moderate-risk arterial hypertension (AH), dyslipidemia, and hepatic steatosis.

Materials and Methods. A single-center prospective study included 31 patients (mean age $47,32 \pm 10,91$ years; 58 % women) with grade I–II AH (ESC/ESH 2023), dyslipidemia, and hepatic steatosis. All patients received standard antihypertensive therapy; additionally, UDCA (Ursosan Forte 500 mg) was prescribed at a dose of 15 mg/kg/day (mean daily dose $1295,32 \pm 227,31$ mg) for 6 months. Office blood pressure (BP), echocardiographic parameters including epicardial fat thickness (EFT), liver fibroelastography parameters (steatosis, fibrosis), biochemical blood parameters (ALT, AST, GGT, etc.), and lipid profile were assessed. Laboratory parameters were analyzed at baseline, after 3 months, and after 6 months of therapy.

Results. After 6 months, office systolic BP decreased from $132,03 \pm 16,24$ to $117,32 \pm 8,44$ mmHg and diastolic BP from $83,90 \pm 11,57$ to $73,93 \pm 5,83$ mmHg (both $p < 0,001$). EFT decreased from $0,39 \pm 0,13$ to $0,31 \pm 0,09$ cm ($p = 0,0026$). According to fibroelastography, steatosis decreased from $329 \pm 44,6$ to $267,13 \pm 35,52$ dB/m ($p < 0,001$), and fibrosis from $5,86 \pm 1,32$ to $5,03 \pm 1,19$ kPa ($p = 0,0117$). A reduction in transaminases was observed: ALT from $31,13 \pm 17,18$ to $22,10 \pm 9,71$ U/L ($p = 0,001$) and AST from $22,22 \pm 8,98$ to $16,46 \pm 4,48$ U/L ($p = 0,0009$), as well as GGT from $35,9 \pm 24,8$ to $24,32 \pm 16,59$ U/L ($p = 0,008$). Total cholesterol decreased from $235,32 \pm 45,57$ to $204,68 \pm 39,70$ mg/dL ($p = 0,0006$) and LDL cholesterol from $140,87 \pm 37,75$ to $112,89 \pm 34,89$ mg/dL ($p = 0,0003$), despite the absence of statin therapy during follow-up. Body weight, BMI, and waist circumference did not change significantly. No serious adverse events related to UDCA were reported.

Conclusion. The inclusion of UDCA (15 mg/kg/day) in the комплекс therapy of patients with low/moderate-risk AH, dyslipidemia, and hepatic steatosis was associated with improvement in steatosis and fibrosis parameters, reduction in transaminases and GGT, lowering of total cholesterol and LDL cholesterol, and reduction of epicardial fat thickness without significant changes in anthropometric parameters. These findings require confirmation in controlled studies.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, arterial hypertension, hepatic steatosis, fatty liver index, ursodeoxycholic acid.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В КОРРЕКЦИИ КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Атоева М.И., Раджабова Г.М., Юсупова Х.Ф., Бекметова С.И., Ильхамова Л.Т., Ибрагимова И.А., Ходиметова Ш.А., Собиров А.Б., Мансурова В.Х.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, Ташкент, Узбекистан

Актуальность. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и дислипидемия рассматриваются как важные компоненты кардио-метаболического континуума при артериальной гипертензии.

Цель: Оценить влияние 6-месячной терапии урсодезоксихолиевой кислотой (УДХК) на кардио-метаболические показатели у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) низкого и среднего риска, дислипидемией и стеатозом печени.

Материал и методы исследования: В одноцентровое проспективное исследование включён 31 пациент (средний возраст $47,32 \pm 10,91$ года; женщины 58 %) с АГ I–II степени (ЕОГ/ESH 2023), дислипидемией и стеатозом печени. Все пациенты получали базисную антигипертензивную терапию; дополнительно назначали УДХК (Урсосан форте 500 мг) в дозе 15 мг/кг/сут (средняя суточная доза $1295,32 \pm 227,31$ мг) на протяжении 6 месяцев. Оценивали офисное АД, эхокардиографические параметры с измерением толщины эпикардального жира (ТЭЖ), показатели фиброэластографии печени (стеатоз, фиброз), биохимические параметры крови (АЛТ, АСТ, ГГТ и др.) и липидный профиль. Лабораторные показатели анализировали исходно, через 3 и 6 месяцев терапии.

Результаты: Через 6 месяцев отмечено снижение офисного САД с $132,03 \pm 16,24$ до $117,32 \pm 8,44$ мм рт.ст. и ДАД с $83,90 \pm 11,57$ до $73,93 \pm 5,83$ мм рт.ст. (оба $p < 0,001$). ТЭЖ уменьшилась с $0,39 \pm 0,13$ до $0,31 \pm 0,09$ см ($p = 0,0026$). По данным фиброэластографии снизился показатель стеатоза с $329 \pm 44,6$ до $267,13 \pm 35,52$ dB/m ($p < 0,001$) и показатель фиброза с $5,86 \pm 1,32$ до $5,03 \pm 1,19$ kPa ($p = 0,0117$). Наблюдалось снижение трансаминаз: АЛТ с $31,13 \pm 17,18$ до $22,10 \pm 9,71$ Ед/л ($p = 0,001$) и АСТ с $22,22 \pm 8,98$ до $16,46 \pm 4,48$ Ед/л ($p = 0,0009$), а также ГГТ с $35,9 \pm 24,8$ до $24,32 \pm 16,59$ У/л ($p = 0,008$). Отмечено снижение ОХС с $235,32 \pm 45,57$ до $204,68 \pm 39,70$ мг/дл ($p = 0,0006$) и ХС-ЛПНП с $140,87 \pm 37,75$ до $112,89 \pm 34,89$ мг/дл ($p = 0,0003$) при отсутствии терапии статинами в период наблюдения. Масса тела, ИМТ и окружность талии значимо не изменились. Серьёзных нежелательных явлений, связанных с УДХК, не зарегистрировано.

Заключение: Включение УДХК (15 мг/кг/сут) в комплексную терапию пациентов с АГ низкого/среднего риска, дислипидемией и стеатозом печени ассоциировалось с улучшением показате-

лей стеатоза и фиброза печени, снижением трансаминаз и ГГТ, снижением ОХС и ХС-ЛПНП, а также уменьшением толщины эпикардального жира при отсутствии существенных изменений антропометрических показателей. Результаты требуют подтверждения в исследованиях с контрольной группой.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, стеатоз печени, индекс жировой дистрофии печени, урсодезоксихолиевая кислота.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является частой причиной смертности и инвалидизации во всем мире. Проблема профилактики и лечения АГ приобрела глобальный характер, что определяет высокую социальную и экономическую значимость поиска новых подходов к профилактике и лечению больных АГ.

Как известно, сочетание метаболических факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний в рамках кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС) тесно связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Одним из компонентов синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляющая собой самое частое хроническое заболевание печени, глобальная распространенность которого достигает до 33 % взрослых жителей развитых стран [1]. Спектр тяжести заболевания варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Данное заболевание повышает смертность населения как за счет печеночных причин (таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР), так и внепеченочных проявлений и осложнений (таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2-го типа – СД 2 и др.). Совсем недавно в литературе появился новый термин метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) [2, 3, 4], который является более современным и адекватным имеющимся представлениям о заболевании. При этом глобальная распространенность МАЖБП выше, чем НАЖБП (39 % против 33 %) [1]. Важно заметить, что у пациентов с МАЖБП больше метаболических сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с НАЖБП [1, 5]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие, что смертность от всех причин и ССЗ может быть выше при МАЖБП по сравнению с НАЖБП [6, 7, 8, 9].

Согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с МАЖБП помимо модификации образа жизни, включающее усиление физической активности, рациональное питание, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя применяется медикаментозное лечение, в частности, таргетная терапия компонентов метаболического синдрома и гепатотропная терапия. На основании этих же рекомендаций назначение фармакологических вариантов лечения должно проводиться с учетом таких коморбидных состояний, как СД 2 типа, дислипидемия, ожирение. Что касается гепатотропной терапии, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) – это самый широко назначаемый препарат, имеющий наибольшую доказательную базу. Ряд исследований и метаанализы продемонстрировали, что УДХК уменьшает стеатоз, воспаление, фиброз и улучшает функциональные показатели печени [10, 11], а также снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина, общего холестерина [12, 13]. Назначение УДХК рекомендуется пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза.

Цель исследования. В связи с чем целью настоящего исследования явилось – оценить влияние шестимесячной терапии урсодезоксихолиевой кислоты на кардиометаболические показатели у больных АГ низкого и среднего риска с дислипидемией и стеатозом печени.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 31 больных мужчин и женщин с I–II степенью АГ по классификации Европейского общества гипертонии (ЕОГ 2023), находящихся на амбулаторном лечении в РСНПМЦК, средний возраст составил $47,32 \pm 10,91$ лет, из них женщин – 58 %, мужчин – 42 %. Средняя длительность АГ составила $4,69 \pm 5,18$ лет. Все больные подписали информированное согласие для участия в клиническом исследовании. Больные АГ с ассоциированными клиническими состояниями, требующие дополнительной терапии, не включались в исследование.

Все больные наблюдались амбулаторно в отделении Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии (РСНПМЦК) Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан.

Критерии включения в исследование: в настоящее исследование включались больные АГ низкого и среднего кардиоваскулярного риска, с дислипидемией и стеатозом печени. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 30 до 70 лет. Обязательно подписанное согласие пациента, информированное на участие в наблюдении.

Критериями невключения в исследование явились: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), повышенная чувствительность к препарату, повышенная чувствительность к компонентам препарата, противопоказания или ограничения для введения препарата, наличие тяжелых обменных нарушений, почечной и печеночной недостаточности, тяжелых сопутствующих заболеваний сахарный диабет, период грудного вскармливания, беременность, злокачественные опухоли, психические заболевания, которые могут мешать ходу исследования, отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании, ассоциированные клинические состояния (ИБС, СД, ХБП, Атеросклеротическое поражение сосудов $\geq 50\%$), больные с нарушениями ритма сердца, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения и постинфарктного кардиосклероза в течение последнего года, рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни, нефункционирующий желчный пузырь, выраженные нарушения функции почек, печени, поджелудочной железы, острые инфекционно-воспалительные заболевания желче выводящих путей.

Всем больным первоначально проводили клинический осмотр, включающий сбор жалоб, анамнеза, объективных данных. Обследование проводили до и после 6-ти месячной фармакотерапии урсодезоксихолиевой кислотой. Определение уровня биохимических показателей проводился также на промежуточном 3-х месячной этапе приема УДХК.

Измерение офисного АД проводилось аускультативным методом Короткова в стандартизованных условиях, после 5-минутного отдыха, в положении сидя. Измерение повторялось трижды, и фиксировалось среднее значение.

С целью выявления стеатоза печени проводилось ультразвуковое исследование печени на аппарате ультразвуковой системы Clearview-350 «Affiniti 30» («PHILIPS», Голландия). С целью оценки степени фиброза и стеатоза печени проводилась фиброэластография на аппарате фиброскане («Mindray Hepatus 6», Китай).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на аппарате ультразвуковой системы Clearview-350 «Affiniti 30» («PHILIPS», Голландия) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии в М- и В-режимах. В М-режиме измерения проводились через парастернальный доступ по оси в соответствии с рекомендациями Penn Convention method. Оценивались: масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), конечно-диастолический объем (КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ), размер и индексированный объем левого предсердия, а также толщина эпикардального жира (ТЭЖ). Гипертрофия ЛЖ диагностировалась при ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин.

Проводилось дуплексное сканирование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) с обеих сторон. ТИМ $\geq 0,9$ мм расценивалось как патологическое утолщение.

В сыворотке крови определялись следующие биохимические показатели: уровень глюкозы, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ по формуле СКD-EPI), мочевины, мочевой кислоты, липидный спектр (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатин-фосфокиназы (КФК), гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, инсулина. В утренней моче определялся уровень микроальбуминурии (МАУ) и креатинина с последующим расчетом соотношения МАУ/креатинин мочи.

Все пациенты получали стандартную базисную антигипертензивную терапию. У всех пациентов была контролируемая АГ. С гепатопротекторной целью назначали УДХК (препарат Урсосан форте 500 мг, производства «PRO.MED.CS» Прага). Доза которой рассчитывалась по весу пациента 15 мг/кг. Средняя суточная доза УДХК составила $1295,32 \pm 227,31$ мг/сут.

В течение 6-месячного периода наблюдения серьезных нежелательных явлений, связанных с УДХК, зафиксировано не было.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в базе данных Microsoft Excel 2010 с использованием программы Statistica 10,0. Данные представлены в виде: средняя (M)±стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в зависимости от типа распределения использовались критерий t Стьюдента (при параметрическом распределении) и критерии Уилкоксона, U-критерий Манн-Уитни (при непараметрическом). При сравнении дискретных переменных использовался критерий χ^2 . Результаты всех исследований принимались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования. До начала терапии систолическое АД (САД) составило $132,03 \pm 16,25$ мм рт.ст., диастолическое АД (ДАД) – $83,9 \pm 11,57$ мм рт.ст. (табл. 1). Средние значения САД и ДАД соответствовали высоко нормальному АД. У 42 % пациентов выявлено ожирение I-II степени (индекс массы тела по формуле Кетле ≥ 30 кг/м²), всего 3 больных были с нормальной массой тела, остальные 48,4 % – с избыточной массой тела. Дислипидемия выявлена у 58,1 % больных. В целом по группе гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) по критериям ESC/ESH 2018 года выявлена у 6,45 % больных, в 3,2 % случаев – утолщение КИМ.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных АГ (n=31)

Показатели	Исходно	Через 6 мес	P (t критерий Стьюдента)	
Параметр	M±SD	M±SD		
Ср. возраст (лет)	47,32±10,91			
Длительность АГ, г	4,69±5,18			
Вес (кг)	87,29±15,67	86,64±14,34		0,792
ИМТ (кг/м ²)	29,84±4,97	29,34±4,43		0,672
ОТ (см)	98,03±12,23	97,11±12,11		0,728
Median Test				
	abs (%)	abs (%)	χ^2	P
ГЛЖ	n=2 (6,45 %)	n=1 (3,2 %)	0,344	0,557
ИМТ >30 (кг/м ²)	n=13 (42 %)	n=12 (38,7 %)	0,067	0,795
ИМТ >25<30 (кг/м ²)	n=15 (48,4 %)	n=12 (38,7 %)	0,581	0,446
КИМ $\geq 0,9$ мм	n=1 (3,2 %)	n=0 (0 %)	1,016	0,313
Дислипидемия	n=18 (58,1 %)	n=16 (51,6 %)	0,261	0,609

Примечание. P– достоверность различий показателей исходно и через 6 месяцев терапии.

Таким образом, по стратификации риска больных АГ с учётом выявленных факторов риска и поражения органов мишеней, все больные имели низкий и средний сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE-2, с клиническим диагнозом: Гипертоническая болезнь I-II стадии, степень АГ I-II, риск 1–2 (низкий или средний). Большинство больных на этапе включения в исследование находились на антигипертензивной терапии (АГТ). Больным, у которых была неконтролируемая АГ рекомендовались различные схемы АГТ. Дозы препаратов титровались каждые 2 недели до достижения целевых значений САД (<140 мм рт.ст), ДАД (<90 мм рт.ст.), либо до снижения среднего АД на 10 % и более. Всем больным кроме АГТ назначали Урсосан форте 500 мг, доза которой рассчитывалась по весу пациента 15 мг/кг. Средне-суточная доза Урсосана форте составила $1295,32 \pm 227,31$ мг/сут.

Следует отметить, что в процессе 6-ти месячной терапии УДХК не было отмечено достоверного снижения веса больных, ИМТ и уменьшения объема талии (ОТ) (табл. 1).

Анализ параметров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне терапии УДХК не выявил значимых различий по толщине стенок, размерам и объемным показателям левого желудочка (рис. 1). Тем не менее, важно заметить значительное уменьшение толщины эпикардального жира (ТЭЖ), которая исходно составила $0,39 \pm 0,13$ см и через 6 месяцев терапии – $0,31 \pm 0,09$ см ($p = 0,0026$).

Динамика ТЭЖ, см

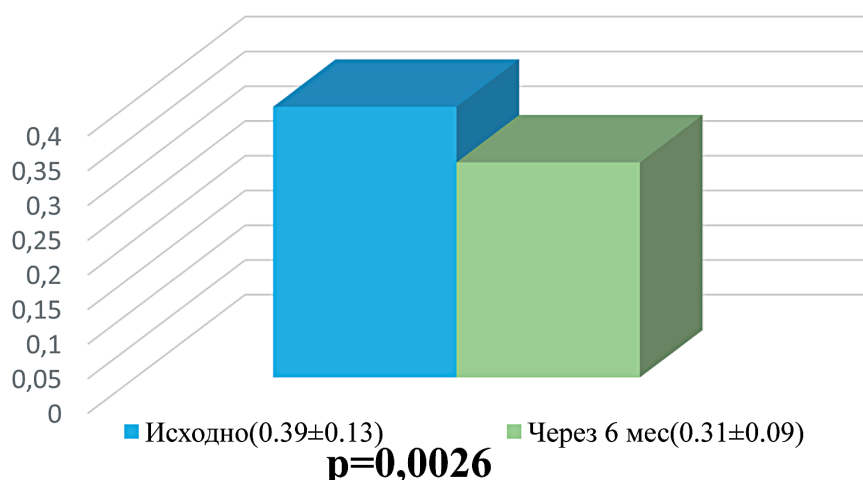


Рис. 1. Динамика толщины эпикардиального жира у больных АГ, прошедших терапию урсодезоксихолиевой кислотой (n= 31)

Анализ параметров фиброэластограммы позволил выявить значительное уменьшение степени стеатоза печени, что сопровождалось также снижением степени фиброза (рис. 2). В частности, значительно снижался показатель степени стеатоза, составивший исходно $329 \pm 44,6$ dB/m и через 6 месяцев терапии УДХК – $267,13 \pm 35,52$ dB/m ($p=0,000$). Динамика степени фиброза была следующей: исходно – $5,86 \pm 1,32$ кПа и через 6 месяцев терапии – $5,03 \pm 1,19$ кПа ($p=0,0117$).

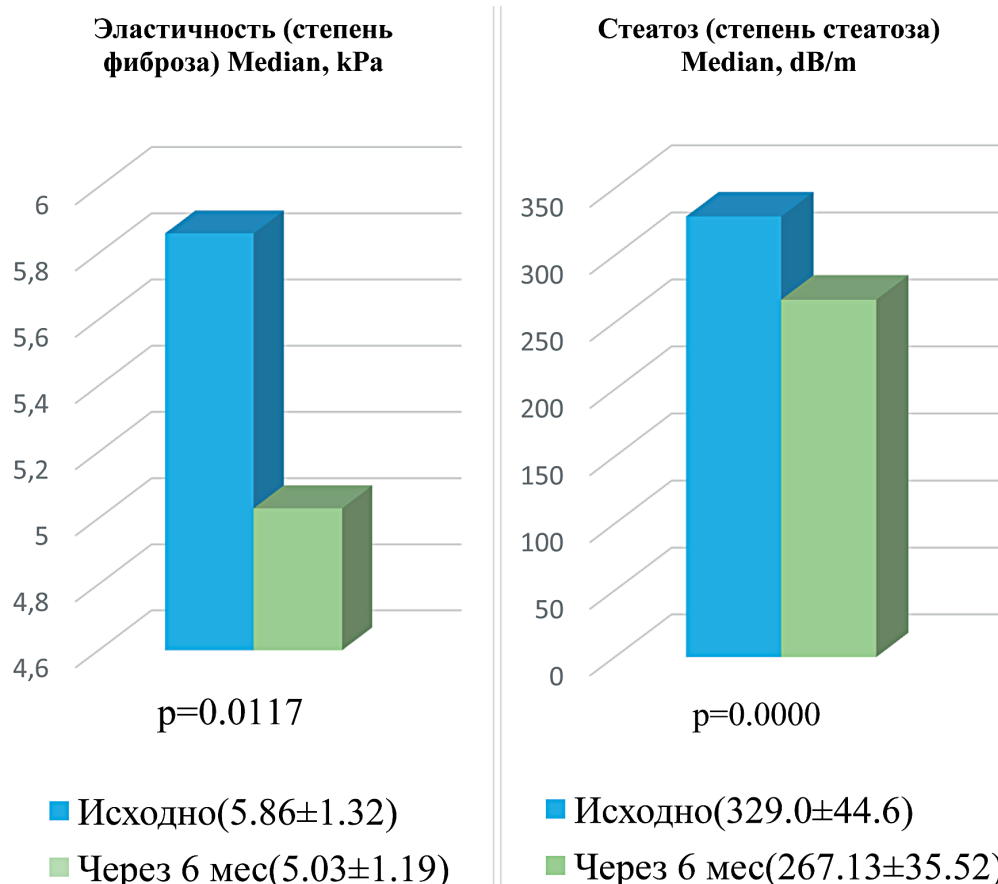


Рис. 2. Динамика показателей фиброэластограммы на фоне антигипертензивной терапии с включением урсодезоксихолиевой кислоты (n=31)

Анализ биохимических показателей (табл. 2) позволил выявить через 3 месяца терапии тенденцию к снижению уровня креатинина крови, который исходно составил $80,68 \pm 16,47$ мкмоль/л, в динамике – $75,33 \pm 18,04$ мкмоль/л ($p=0,097$) и через 6 месяцев достоверное снижение, составив $69,46 \pm 15,79$ мкмоль/л ($p=0,0008$), что сопровождалось значительным повышением скорости клубочковой фильтрации, составившая исходно $86,87 \pm 15,72$ мл/мин/1.73 против $95,04 \pm 18,39$ мл/мин/1,73 через 3 месяца терапии ($p=0,012$) и $101,29 \pm 14,4$ мл/мин/1.73 через 6 месяцев терапии ($p=0,0002$). Важно заметить, значимое снижение показателей АСТ и АЛТ, как через 3 месяца терапии УДХК, так и через 6 месяцев. В частности, показатель АЛТ исходно составил $31,13 \pm 17,18$ Ед/л, через 3 месяца – $24,04 \pm 16,04$ Ед/л ($p=0,008$) и через 6 месяцев – $22,10 \pm 9,71$ Ед/л ($p=0,001$). Динамика показателя АСТ была следующей: исходно – $22,22 \pm 8,98$ Ед/л, через 3 месяца – $18,77 \pm 5,98$ Ед/л ($p=0,027$) и через 6 месяцев – $16,46 \pm 4,48$ Ед/л ($p=0,0009$).

Важно заметить, что уровень мочевой кислоты значительно не снижался, но в динамике достиг нормативных значений, составив исходно – $6,15 \pm 1,71$ мг/дл, через 3 месяца – $5,76 \pm 1,48$ мг/дл ($p > 0,05$) и через 6 месяцев – $5,97 \pm 1,74$ мг/дл ($p > 0,05$). Из показателей холестаза в динамике значительно снижался показатель ГГТ, составив исходно – $35,9 \pm 24,8$ мг/дл, через 3 месяца – $27,11 \pm 14,84$ мг/дл ($p=0,023$) и через 6 месяцев – $24,32 \pm 16,59$ мг/дл ($p = 0,008$). Уровень ЩФ снижался, но не достоверно.

Следует отметить значительную гиполипидемическую эффективность 6-ти месячной терапии УДХК (табл. 3), так как с учётом среднего риска по SCORE-2 больным АГ не назначались статины на период наблюдения 6 месяцев. В частности, было отмечено значительное снижение уровня ОХС, составивший исходно $235,32 \pm 45,57$ мг/дл, через 3 месяца – $221,07 \pm 60,04$ мг/дл ($p > 0,05$) и через 6 месяцев – $204,68 \pm 39,70$ мг/дл ($p=0,0006$), а также значительное снижение уровня ХСЛНП, составивший исходно $140,87 \pm 37,75$ мг/дл, через 3 месяца – $131,10 \pm 54,71$ мг/дл ($p > 0,05$) и через 6 месяцев – $112,89 \pm 34,89$ мг/дл ($p=0,0003$).

Таблица 2

Динамика биохимических показателей на фоне антигипертензивной терапии с включением урсодезоксихолиевой кислоты (n=31)

Показатели	Исходно	через 3 мес.	P Исход – через 3 мес.	через 6 мес.	P Исход – через 6 мес.
Сахар, ммоль/л	$5,40 \pm 1,21$	$5,14 \pm 1,15$	0,197	$5,23 \pm 1,58$	0,475
Креатинин, мкмоль/л	$80,68 \pm 16,47$	$75,33 \pm 18,04$	0,097	$69,46 \pm 15,79$	0,0008
СКФ ЕРІ, мл/мин/1,73	$86,87 \pm 15,72$	$95,04 \pm 18,39$	0,012	$101,29 \pm 14,4$	0,0002
АЛТ, Ед/л	$31,13 \pm 17,18$	$24,04 \pm 16,04$	0,008	$22,10 \pm 9,71$	0,001
АСТ, Ед/л	$22,22 \pm 8,98$	$18,77 \pm 5,98$	0,027	$16,46 \pm 4,48$	0,0009
Мочевая кислота, мг/дл	$6,15 \pm 1,71$	$5,76 \pm 1,48$	0,239	$5,97 \pm 1,74$	0,417
КФК, Ед/л	$106,29 \pm 51,90$	$95,85 \pm 51,60$	0,346	$107,04 \pm 50,17$	0,934
ГГТ, У/л	$35,9 \pm 24,8$	$27,11 \pm 14,84$	0,023	$24,32 \pm 16,59$	0,008
ЩФ, Е/л	$84,29 \pm 25,82$	$81,71 \pm 32,19$	0,606	$77,46 \pm 29,7$	0,239
МАУ	$46,40 \pm 25,48$	–	–	$48,73 \pm 25,09$	0,607
МАУ/креатинин мочи	$40,63 \pm 16,19$	–	–	$42,63 \pm 21,99$	0,497
Инсулин, мкЕ/мл	$13,63 \pm 7,47$	$15,51 \pm 13,04$	0,345	$11,95 \pm 4,99$	0,231
Общ.билирубин, мкмоль/л	$8,16 \pm 4,56$	$8,39 \pm 4,33$	0,769	$9,47 \pm 4,37$	0,281
Своб.билирубин, мкмоль/л	$4,96 \pm 3,57$	$4,82 \pm 2,85$	0,834	$5,81 \pm 3,38$	0,396
Несвоб.билирубин, мкмоль/л	$3,31 \pm 1,58$	$3,57 \pm 2,81$	0,580	$3,66 \pm 2,15$	0,468

Примечание. P–t – критерий Стьюдента достоверность различий показателей до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии.

Динамика показателей липидного профиля на фоне антигипертензивной терапии с включением урсодезоксихолиевой кислоты (n=31)

Показатели	исходно	через 3 мес.	Р исход – через 3 мес.	через 6 мес.	Р исход – через 6 мес.
ОХС, мг/дл	235,32±45,57	221,07±60,04	0,159	204,68±39,70	0,0006
ТГ, мг/дл	185,35±141,46	205,41±179,04	0,630	195,29±170,82	0,803
ХСЛВП, мг/дл	56,35±19,36	54,13±17,38	0,641	48,71±13,09	0,081
ХСЛНП, мг/дл	140,87±37,75	131,10±54,71	0,301	112,89±34,89	0,0003
ИА	3,53±1,36	3,41±1,50	0,651	3,46±1,55	0,778

Примечание. Р – t-критерий Стьюдента достоверность различий показателей до лечения, через 3 и 6 месяцев терапии

Анализ динамики индекса стеатоза печени на фоне терапии УДХК показал некоторое снижение индекса жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index- FLI) (рис. 3).

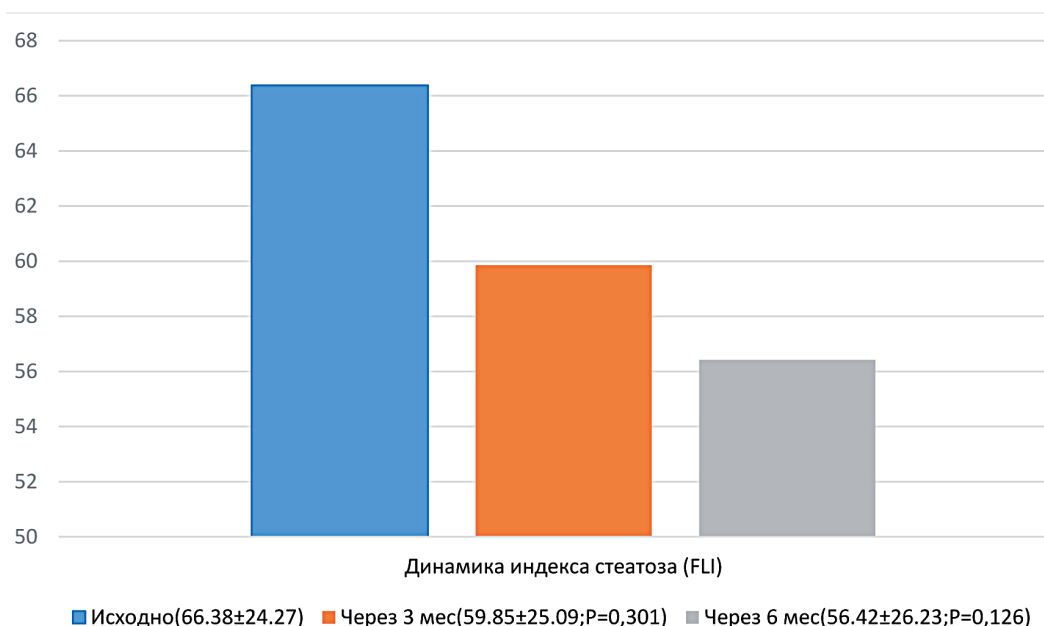


Рис. 3. Динамика индекса стеатоза печени на фоне антигипертензивной терапии с включением урсодезоксихолиевой кислоты (n=31)

Обсуждение. На сегодня МАЖБП является частью системного метаболического заболевания, которое может выступать в качестве драйвера и риск-фактора сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. Важно заметить, что это модифицируемый фактор риска. Своевременное распознавание МАЖБП как модифицируемого кардиметаболического триггера открывает возможности для раннего скрининга, стратификации риска и менеджмента пациента в разных дисциплинах.

Нами проведено исследование по оценке клинической, гепатопротекторной и гиполипидемической эффективности урсодезоксихолиевой кислоты, доза которой рассчитывалась по весу пациента 15 мг/кг. Средне-суточная доза урсодезоксихолиевой кислоты составила 1295,32±227,31 мг/сут. В исследование было включено 31 пациент с АГ, у большинства, из которых была контролируемая АГ низкого и среднего риска ССЗ по шкале SCORE-2 (2021 г.) с дислипидемией и стеатозом печени.

Проведенный 3-х месячный этап исследования продемонстрировал хорошую гепатопротекторную эффективность, выражающуюся в значительном снижении уровня АЛТ и АСТ. При этом уменьшались явления холестаза, на что указывало значимое снижение уровня ГГТ как через 3 месяца терапии УДХК, так и через 6 месяцев.

Несмотря на то, что ИМТ пациентов значительно не снижался на фоне 6-ти месячной терапии УДХК было отмечено значительное уменьшение толщины эпикардального жира (ТЭЖ), что ассоциировалось и с уменьшением степени стеатоза печени по данным фиброэластографии. Полученные нами результаты согласуются с результатами международного мультицентрового исследования УСПЕХ, показавшего эффективность УДХК в снижении степени стеатоза, снижении уровня трансаминаз, ОХС и ЛПНП, что в целом приводило к снижению кардиометаболических рисков у пациентов с НАЖБП даже без снижения веса [16].

В представленном исследовании мы проследили тенденцию к снижению индекса жировой дистрофии печени (FLI) на фоне 6 месяцев терапии УДХК. Ценность данного теста была показана в исследовании RISC Study, включившем в себя 1307 пациентов моложе 60 лет без СД с высоким риском развития ССЗ. Результаты исследования показали, что FLI связан с инсулинорезистентностью и толщиной КИМ – с повышенным риском развития ИБС [17].

Важно заметить, снижение уровня креатинина в крови, как через 3 месяца АГТ с включением УДХК, так и через 6 месяцев, что споровождалось значительным повышением скорости клубочковой фильтрации.

Было показано положительное влияние на липидный спектр 6-ти месячной терапией УДХК, что выражалось достоверным снижением уровня ОХС и ЛПНП, обуславливающее также снижение сердечно-сосудистого риска больных АГ. В целом, проведенная терапия отличалась хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных побочных явлений.

Вывод

Таким образом, включение в терапию больных АГ со стеатозом печени УДХК сопровождается клинической безопасностью, достоверной метаболической эффективностью, выражающейся в улучшении показателей липидного обмена, биохимических показателей функции печени, нефропротекции и уменьшении толщины эпикардального жира – фактора риска кардиометаболических изменений, ассоциирующихся с неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом.

Ограничения исследования

К числу ограничений нашего исследования относится небольшое количество больных (n=31), в связи с чем наше исследование носит пилотный характер. При накоплении фактического материала те результаты, которые расценивались, как тенденция, вероятно достигнут статистической значимости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lin G.M., Tang A., Ng C.H., et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. S1542–3565(21)01276-73. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.038.
2. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020. Vol. 73(1). P. 202–209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
3. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158(7). P. 1999–2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
4. Eslam M., Sarin S.K., Wong V.W., et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2020. Vol. 14(6). P. 889–919. doi:10.1007/s12072-020-10094-2.
5. Nguyen V.H., Le M.H., Cheung R.C., Nguyen M.H. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 19(10). P. 2172–2181.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.029.
6. Kim D., Konyon P., Sandhu K.K., et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. *J Hepatol.* 2021. Vol. 75(6). P. 1284–1291. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.035.

-
7. Lee H., Lee Y.H., Kim S.U., Kim H.C. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 19(10). P. 2138–2147.e10. doi:10.1016/j.cgh.2020.12.022.
 8. Liang Y., Chen H., Liu Y., et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4,6-Year Cohort Study in China. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022. Vol. 107(1). P. 88–97. doi:10.1210/clinem/dgab641.
 9. Yoneda M., Yamamoto T., Honda Y., et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. *J Gastroenterol.* 2021. Vol. 56(11). P. 1022–1032. doi:10.1007/s00535-021-01828-6.
 10. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
 11. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011. Vol. 54(5). P. 1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
 12. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of urso-deoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018. Vol. 135. P. 144–149. doi: 10.1016/i-phrs.2018.08.008.
 13. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursode-oxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019. Vol. 18(1). P. 88. doi: 10.1186/ s12944-019-1041-4.
 14. Giovanni Targher, Christopher D Byrne, Herbert Tilg. «MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications». *Gut.* 2024. Vol. 7. 73(4). P. 691–702. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330595.
 15. Federico Capone, Antonio Vacca, Guillaume Bidault, Dylan Sarver, Dorota Kaminska, Stefano Strocchi, et al. Decoding the Liver-Heart Axis in Cardiometabolic Diseases. *Circ Res.* 2025. 22. Vol. 136(11). P. 1335–1362. doi: 10.1161/Circresaha.125.325492
 16. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020. Vol. 30(5). P. 88. doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-88-88.
 17. Gianluca Iacobellis, Giorgio Barbarini, Claudio Letizia, Giuseppe Barbaro. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2014. Vol. 22(2). P. 332–336. doi: 10.1002/oby.20624.