

# ОСОБЕННОСТИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

## FEATURES OF THE COMBINED COURSE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND CHOLELITHIASIS

I. Ufimtseva  
I. Pirogova  
N. Vereina

**Summary. Introduction:** Pathogenetic therapy of NAFLD and cholelithiasis is determined by a number of predictors that improve the effectiveness of treatment and prognosis.

**Aim:** to identify predictors that affect the effectiveness of treatment of NAFLD and GI and to create a mathematical model for predicting successful therapy.

**Materials and Methods:** 114 people with housing and communal services aged from 18 to 65 years were included, 75 of them were women (65.7 %), and the number of men was 39 people (34.3 %). The average age of the patients was 48.4±13.3 years. The groups are divided by the presence of NAFLD into 2 subgroups (housing with NAFLD — 65 people and housing without NAFLD—49 people). All patients underwent general clinical, biochemical blood tests, abdominal ultrasound, abdominal MSCT, liver elastometry on a fibroskan device with an XL sensor, fibrosis indices (FIB4, APRI) and liver steatosis (FLI) were calculated. All patients were prescribed UDCA 15 mg/kg for 12 months.

**Results and discussion:** in the group with a combination of GI and NAFLD, the indices of OHS, TG, LDL, NOME index, GGTP were statistically higher, BMI, waist circumference and comorbidity index CIRS-G were higher, gallstones of large density and size prevailed. Against the background of UDCA therapy, effective litholysis was achieved in the GI group without NAFLD in 69.4 % of people, as opposed to 33.8 % of people with NAFLD. The outcome of litholysis is most influenced by the eye. The regression of steatosis was most influenced by BMI, waist circumference, blood glucose and FLI index. Regression of steatosis was achieved in 62 %. These predictors are included in the mathematical model of therapy prediction.

**Conclusions:** Therapy with ursodeoxycholic acid is pathogenetically justified in the combined course of NAFLD and GI, taking into account the predictors will allow for regression of steatosis, improve blood metabolic parameters and conduct litholysis of gallstones.

**Keywords:** NAFLD, comorbidity, litholysis, gallstone disease.

**Уфимцева Ирина Владимировна**

врач гастроэнтеролог, ООО Медицинский центр «Лотос», г. Челябинск, ufimtsevaiv77@mail.ru

**Пирогова Ирина Юрьевна**

д.м.н., профессор, ВОРУДН, г. Москва.  
irina\_pirogova@inbox.ru

**Вереина Наталья Константиновна**

д.м.н., профессор, Южно-Уральский государственный медицинский университет  
vereinanata@yandex.ru

**Аннотация. Введение:** Патогенетическая терапия НАЖБП и желчнокаменной болезни определяется рядом предикторов, улучшающих результативность лечения и прогноза.

**Цель работы:** выявить предикторы, влияющие на эффективность лечения НАЖБП и ЖКБ и создать математическую модель прогнозирования успешной терапии.

**Материалы и методы:** Включено 114 человек, с ЖКБ в возрасте от 18 до 65 лет, из них женщин 75 человек (65,7 %), количество мужчин составило 39 человек (34,3 %). Средний возраст пациентов был 48,4±13,3 лет. Все пациенты разделены по наличию НАЖБП на две группы (ЖКБ с НАЖБП — 65 человек и ЖКБ без НАЖБП — 49 человек). Выполнены общеклинические, биохимические анализы крови, УЗИ брюшной полости, МСКТ брюшной полости, эластометрия печени на аппарате фиброскан с датчиком XL, рассчитаны индексы фиброза (FIB4, APRI) и стеатоза печени (FLI). Всем пациентам назначалась УДХК 15 мг/кг (Урсосан форте) на 12 месяцев.

**Результаты исследования:** в группе с сочетанием ЖКБ и НАЖБП были статистически значимо выше показатели ОХС, ТГ, ЛПНП, НОМА индекса, ГГТП, был выше ИМТ, окружность талии и индекс коморбидности CIRS-G, преобладали желчные камни большой плотности и размеров. На фоне терапии УДХК эффективного литолиза удалось достигнуть в группе ЖКБ без НАЖБП у 69,4 % человек в отличие от 33,8 % лиц с НАЖБП. На исход литолиза наибольшее влияние оказали показатели НОМА индекса, индекса коморбидности CIRS-G, размер и плотность желчного камня. На регресс стеатоза оказали наибольшее влияние показатели ИМТ, окружности талии, глюкоза крови и индекс FLI. Регресса стеатоза удалось достигнуть в 62 %. Данные предикторы внесены в математическую модель прогнозирования исхода терапии ЖКБ и НАЖБП.

**Выводы:** Терапия УДХК является патогенетически обоснованной при сочетанном течении НАЖБП и ЖКБ, учет предикторов позволяет добиться регресса стеатоза, улучшить метаболические показатели крови и провести литолиз желчных камней.

**Ключевые слова:** НАЖБП, коморбидность, литолиз, желчнокаменная болезнь.

### Введение

**Ж**елчнокаменная болезнь (ЖКБ) занимает третье место среди всех хронических заболеваний после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета и является одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения (встречается

у 10–30 % населения земли, преимущественно у лиц трудоспособного возраста). В России встречаемость ЖКБ колеблется от 3 до 25 %, частота неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) достигает 37,2 %. Женщины болеют в несколько раз чаще, чем мужчины. Ежегодно отмечается рост ЖКБ на 0,47 % у мужчин и на 0,67 % у женщин [1]. В связи с эпидемией ожирения в мире

увеличивается и рост заболеваемости ЖКБ и НАЖБП, а стеатоз печени является независимым предиктором холецистолитиаза. Избыточная масса тела во многих исследованиях связана с камнеобразованием и НАЖБП [2-4]. Согласно современным клиническим рекомендациям, ЖКБ и НАЖБП являются многофакторными заболеваниями, обусловленными нарушением обмена холестерина и билирубина и образованием желчных камней [7]. Нарушение липидного обмена, инсулинорезистентность, ожирение и НАЖБП являются факторами прогрессирования образования и роста желчных камней. Механизм камнеобразования в желчном пузыре при наличии НАЖБП может быть запущен нарушением липидного обмена, угнетением окисления жирных кислот и усилением липогенеза [5]. Известно, что у лиц с ЖКБ женского пола и молодого возраста повышен риск развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в будущем [15].

ЖКБ и НАЖБП могут диагностироваться случайно на плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) из-за отсутствия у 70–80 % пациентов клинических проявлений. Чувствительность и специфичность УЗИ составляет 60–94 % и 88–95 % соответственно и снижается по мере увеличения ИМТ [8]. Методика УЗИ позволяет определить размеры желчного пузыря, толщину стенки, наличие желчных камней, жирового гепатоза и липоматоза поджелудочной железы. УЗИ является скрининговым методом исследования для постановки диагноза ЖКБ и НАЖБП, но не определяет плотность желчного камня и степень стеатоза печени. Снимки УЗИ пациентов с сочетанием ЖКБ и НАЖБП представлены на рисунке 1.

Биохимические исследования крови у пациентов с НАЖБП и ЖКБ могут верифицировать признаки нарушения углеводного (гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе) и/или жирового (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия) обмена, синдром цитолиза и холестаза [9,10].

Исследование МСКТ брюшной полости в нативном режиме (без контрастирования) в настоящее время является доступным и безопасным методом диагностики ЖКБ и НАЖБП, имеет высокую чувствительность 88–95 % и специфичность 90–95 % для верификации желчных камней и стеатоза печени, а также позволяет определить размер и плотность желчных камней, плотность печени в единицах Хаунсфилда (НУ). Снимок МСКТ пациента с сочетанием НАЖБП и ЖКБ представлен на рисунке 2.

Из инструментальных неинвазивных современных методов диагностики НАЖБП широко используется эластография на аппарате Fibro Scan путем измерения затухания ультразвуковой эховолны CAP (Controlled attenuation parameter) и УЗИ эластография сдвиговой волной системы Aixplorer, позволяющие определить степень фиброза и стеатоза печени. Метаанализ 16 исследований 2021 года, включающий 2346 человек показал хорошую диагностическую ценность метода для верификации стеатоза печени по сравнению с гистологическими данными (AUROC 0,819;95%, ДИ 0,769-0,869) [27].

Еще в 1996 году Leuschner выделил три основных типа желчных камней: холестериновые, черные и коричневые пигментные. Рентгенконтрастными на МСКТ считаются камни, состоящие из билирубината кальция



Рис. 1. Снимки УЗИ пациентов с НАЖБП и ЖКБ

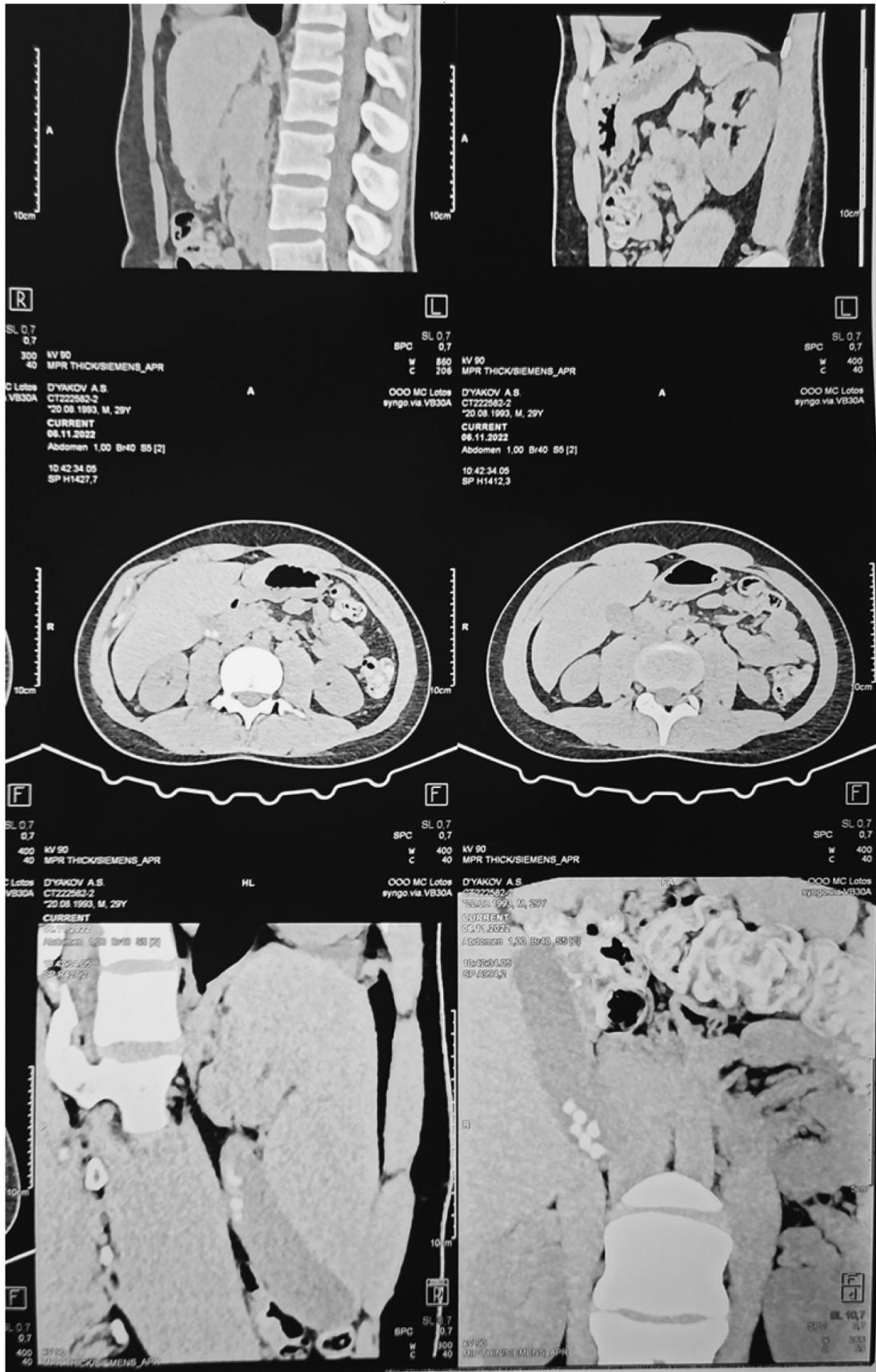


Рис. 2. Снимок МСКТ пациента с рентгенконтрастными камнями плотностью 195 HU размером 7–8 мм и стеатозом печени (плотность 43 HU)

и полимеров билирубина (черные и коричневые пигментные), а слабоконтрастными или рентгеннегативными — холестериновые камни. Холестериновые камни могут содержать ядро, в котором содержатся пигменты, могут быть гомогенно кальцифицированы или иметь кальцифицированную оболочку. Некальцифицированные камни, состоящие преимущественно из холестерина визуализируются на УЗИ и МСКТ [11–17]. Тактика ведения пациентов с ЖКБ будет определяться рентгенологическими параметрами желчных камней. В таблице 1 представлена классификация желчных камней в зависимости от их рентгенологической плотности.

Таблица 1.

Плотность желчных камней по параметрам МСКТ

Средняя плотность желчи	Рентгенонегативные камни	Слабоконтрастные камни	Рентгенопозитивные камни
10–15 HU	40–75 HU	75–100 HU	Более 100 HU

В таблице 2 представлена классификация степени стеатоза в зависимости от плотности печени по МСКТ [26].

Таблица 2.

Плотность печени по данным МСКТ брюшной полости

Средняя плотность печени в норме	Стеатоз 1 ст	Стеатоз 2 ст	Стеатоз 3 ст
50–75 HU	49–45 HU	45–35 HU	Менее 35 HU

Параметры желчного камня определяют эффективность консервативной терапии (литолитики) препаратами УДХК, показатели плотности печени помогают верифицировать степень стеатоза и оценить динамику плотности печени на фоне терапии. При условии наличия единичных камней или заполнения менее 1/3 желчного пузыря, а также низкой рентгенологической плотности (до 100 HU) и малого размера желчного камня (до 10–15 мм) возможность литолитики по данным многих авторов возрастает [11–17]. Камни плотностью более 100 HU и более 15 мм являются пигментными или содержат билирубинат кальция, эффективность литолитики таких камней минимальна [11]. По нашим данным, эффективность литолитики при правильном подборе кандидатов может составлять 81,7 % при лечении УДХК 15 мг/кг в течение 1 года [12]. Другие исследования показали, что растворимость холестериновых камней при приеме УДХК составляет лишь 30–50 % [17]. Сопоставление липидограммы у пациентов с пигментными и холестериновыми конкрементами выявляет более высокий уровень триглицеридов у лиц с холестериновыми камнями, чем у лиц с пигментными камнями [16]. В исследовании R. Karooretal (2018) показана корреляция состава желчных конкрементов с уровнем липидов крови: у пациентов с высоким содержанием холестерина в желчных камнях (более 50 %) уровень ЛПНП крови оказался достоверно выше, чем у пациентов с меньшим содержанием холестерина

в камнях (менее 50 %) [23]. В настоящее время ЖКБ определяют, как холестерин-ассоциированную патологию желчевыводящей системы, которая является предиктором атеросклеротического процесса в сосудах, а атерогенез в печени определяется как модифицируемый фактор сердечно-сосудистого риска [14]. В настоящее время желчный пузырь рассматривается не только как орган накапливающий и выделяющий желчь, но и как важное звено в цепи печень — желчный пузырь — кишечник, влияющее на метаболические процессы в целом (гомеостаз холестерина, триглицеридов и желчных кислот) посредством фарнезоидного X — рецептора (FXR), рецептора TGR5, фактора роста фибробластов (FGF19), регулирующего энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и липогенез в печени [24]. Известно, что ЖКБ значительно чаще встречается у лиц с гипертонической болезнью, сахарным диабетом, НАЖБП, ожирением и инсулинорезистентностью [25]. Таким образом, образование холестериновых камней в желчном пузыре и развитие НАЖБП является следствием сочетанного влияния целого ряда местных и общих факторов и рассматривается как проявление системных нарушений метаболического и воспалительного генеза. Анализ влияния предикторов на исход лечения НАЖБП и ЖКБ ранее не проводился.

*Цель работы:* выявить предикторы, влияющие на эффективность лечения НАЖБП и ЖКБ и создать математическую модель прогнозирования успешной терапии.

*Материалы и методы:* Метод исследования — поперечный срез на базе проспективного когортного исследования.

Критерии включения:

1. Возраст 18–65 лет.
2. Диагностированная ЖКБ.
3. Согласие на участие в исследовании

Критерии исключения:

1. Злокачественные новообразования (в анамнезе до 5 лет).
2. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (SCORE-2 более 5), тяжелые заболевания легких и почек в течение 5 лет.
3. Ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие контакт.
4. Наличие других по этиологии заболеваний печени.

Включено 114 человек, с ЖКБ в возрасте от 18 до 65 лет, из них женщин 75 человек (65,7 %), а количество мужчин составило 39 человек (34,3 %). Средний возраст пациентов был 48,4±13,3 лет. Все пациенты разделены по наличию НАЖБП на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с сочетанием ЖКБ и НАЖБП — 65 человек,

во вторую пациенты с ЖКБ без НАЖБП — 49 человек. В работе учитывался анамнез жизни и заболевания (наследственные заболевания, стаж заболевания, присутствие сопутствующей патологии), антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии). Всем пациентам выполнены общеклинические (ОАК, ОАМ), биохимические анализы крови (АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, амилаза, ГГТП, липидограмма, глюкоза, инсулин, НОМА индекс), УЗИ брюшной полости проводилось на аппарате Voluson E8 BT 15 (для скрининга на ЖКБ и НАЖБП), МСКТ брюшной полости на аппарате Philips MX-8000 IDT-16CT (для определения рентгенологической плотности желчного камня и его размера, а также плотности печени и верификации сопутствующих заболеваний), эластометрия печени проводилась на аппарате FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком XL, программное обеспечение CAP (для определения степени фиброза и стеатоза печени), рассчитаны индексы фиброза (FIB4, APRI) и стеатоза печени (FLI). Нами были использованы следующие критерии диагностики НАЖБП: наличие жирового гепатоза по данным УЗИ брюшной полости, значение FLI более 60, значение плотности печени МСКТ менее 50 HU, значение Cap эластометрии печени более 200. Клиническая оценка коморбидности проводилась по кумуляционной шкале CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale), которая включает подсчет количества и тяжести сопутствующих заболеваний, с расчетом индекса и баллов коморбидности. Всем пациентам назначалась УДХК (Урсосан форте) в дозе 15 мг/кг на 12 месяцев.

Статистическая обработка исследования проводилась с помощью прикладных программы IBM SPSS Statistics 19. На всех этапах статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при значениях  $p < 0,05$ .

Гипотезы о виде распределения проверяли, используя критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, количественные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха [P25;P75]. При сравнении двух несвязанных групп использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения двух связанных выборок использовался критерий Уилкоксона. Для сравнения групп по признакам использовался  $\chi^2$  критерий Пирсона. Корреляционный анализ Спирмена использовался для оценки взаимосвязи между исследуемыми показателями. Для прогнозирования эффективности терапии использовали метод логистической регрессии и анализ ROC-кривой.

*Результаты исследования:* При анализе коморбидной патологии было выявлено, что у пациентов в группе ЖКБ с НАЖБП (1 группа) статистически значимо чаще диагностировались сердечно-сосудистые заболевания (69,2 %) чем у пациентов из группы ЖКБ без НАЖБП (2 группа) 26,5 %,  $p < 0,001$ . Индекс коморбидности CIRS-G был достоверно выше в 1 группе (75,4 %), чем во 2 группе (24,6 %),  $p < 0,001$ . Дислипидемия и нарушение гликемии натощак достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречались в 1 группе 89,2 % и 43 % соответственно, в отличие от пациентов 2 группы — 63,3 и 14,2 % соответственно. Ожирение (56,9%) и инсулинорезистентность (66,2 %) существенно преобладали в группе с НАЖБП в отличие от 2 группы (4,1 и 24,5 % соответственно)  $p < 0,001$ . Пациенты первой группы также достоверно чаще имели ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин в 73,8 % случаев, чем в группе без НАЖБП (8,1 %)  $p < 0,001$ . Анализ коморбидной патологии представлен на рисунке 3.

При анализе лабораторных данных мы получили статистически значимые различия Me 25–75 %, в группах

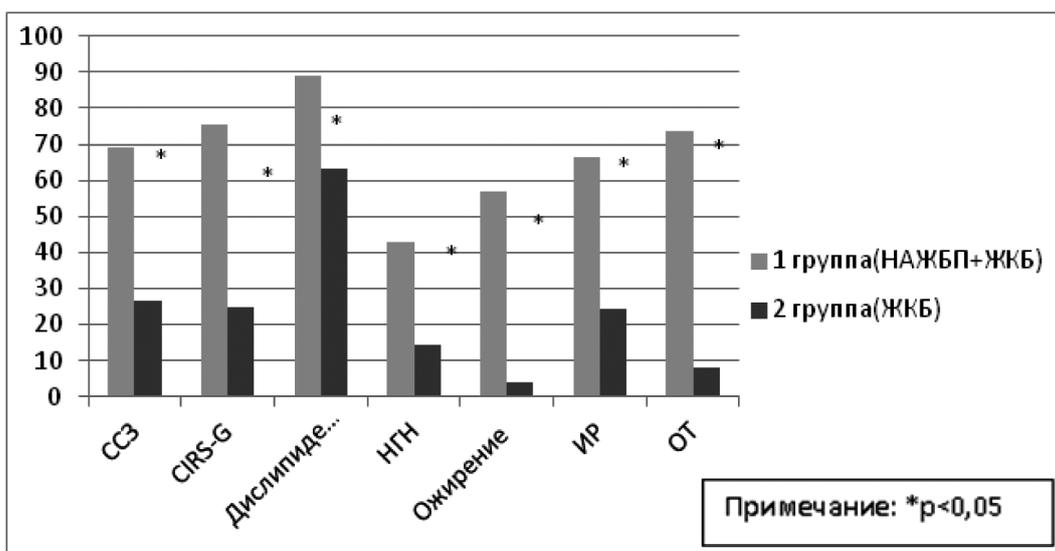


Рис. 3. Коморбидная патология при ЖКБ

Примечание: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, CIRS-G — индекс коморбидности, НГН — нарушение гликемии натощак, ИР — инсулинорезистентность, ОТ — окружность талии более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин

(значимость Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ) при сравнении уровней АСТ, АЛТ, ГГТП, общего холестерина, ТГ, ЛПНП, глюкозы, НОМА индекса. Оценка биохимических показателей в группах проводилась до лечения и после завершения литолитической терапии. Статистически значимые различия до и после лечения (критерий Уилкоксона  $p < 0,05$ ) были получены для показателей: АСТ, АЛТ, общий билирубин, амилаза, ГГТП, ОХС, ЛПНП, ЛПВП, НОМА индекса. Таким образом, мы видим, что на фоне проводимой терапии УДХК (Урсосан форте) снижаются биохимические маркеры цитолиза, холестаза, нормализуются показатели липидного и углеводного обмена. В группе 1 показатели ГГТП, глюкозы, НОМА индекса, ЛПНП, ТГ, АЛТ были статистически значимо выше до и после лечения по сравнению со 2 группой. Динамика биохимических показателей в группах представлена на рисунках 4–7.

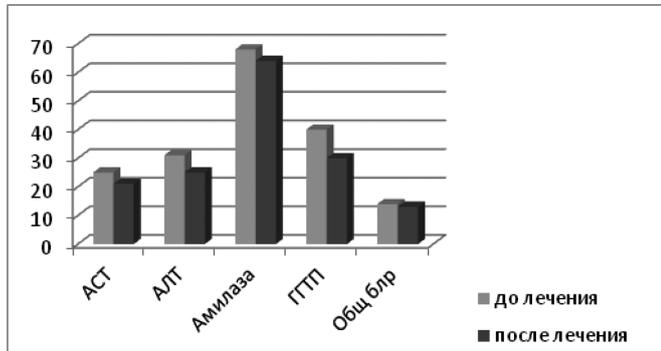


Рис. 4. Динамика биохимических показателей в 1 группе на фоне терапии УДХК 15 мг/кг в течение 1 года

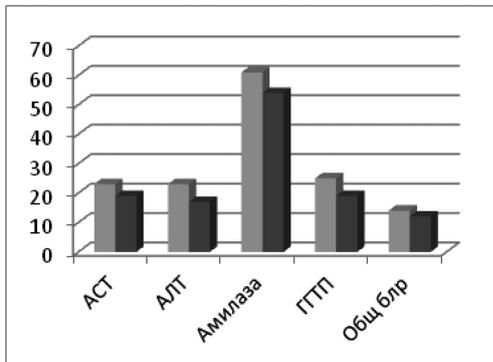


Рис. 5. Динамика биохимических показателей в группе 2 на фоне терапии УДХК 15 мг/кг в течение 1 года

По результатам УЗИ и МСКТ размер желчного камня достоверно уменьшался на фоне терапии Урсосаном форте во второй группе (Ме снизилась от 7 мм до 0,1 мм)  $p = 0,001$ , в отличие от первой, где динамика была незначительной (Ме снизилась от 8,1 до 7,8 мм). Плотность камня также достоверно уменьшалась на фоне терапии во 2 группе (Ме от 85 HU до 35 HU) при  $p = 0,002$ . Во 2 группе преобладали камни до 10 мм в 73,5 % случаев, в отличие от 1 группы, где камни малого размера встречались в 56,9 % случаев, камни малой плотности (до 100 HU) чаще встречались также во 2 группе (41,5 %). На фоне проведенной терапии рентгенологическая плотность

печени по МСКТ повышались и обеих группах. В 1 группе Ме выросла от 44 HU до 48 HU  $p < 0,001$ , во 2 группе от 56 HU до 58 HU при  $p = 0,024$ . Это свидетельствует о регрессе стеатоза и уменьшении количества липидных везикул в паренхиме печени. Динамика параметров желчных камней и показателей, характеризующих стеатоз печени представлены на рисунках 8 и 9.

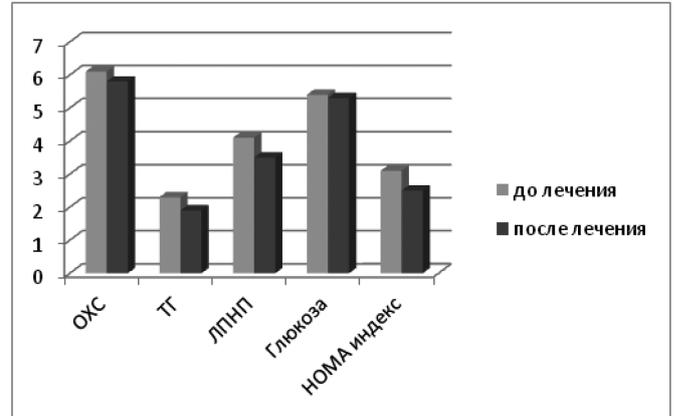


Рис. 6. Динамика показателей в 1 группе на фоне терапии УДХК 15 мг/кг в течение 1 года  
Примечание:  $p$  — значимость Манна-Уитни  $< 0,05$ , ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НОМА-индекс — индекс инсулинорезистентности

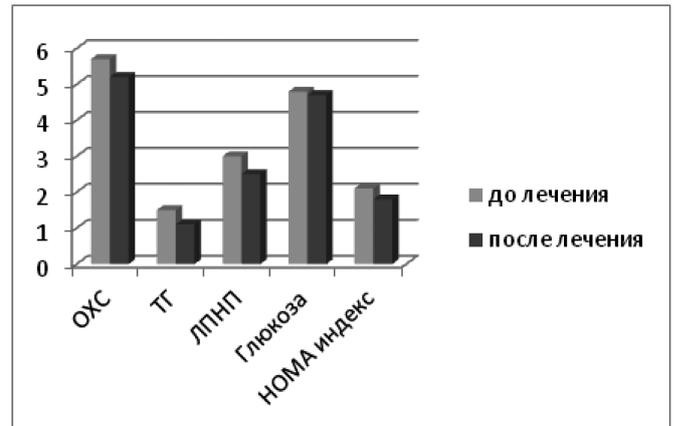


Рис. 7. Динамика показателей во 2 группе на фоне терапии УДХК 15 мг/кг в течение 1 года  
Примечание:  $p$  — значимость Манна-Уитни  $< 0,05$ , ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, НОМА-индекс — индекс инсулинорезистентности

Индекс фиброза FIB4 различался в группах до лечения (Ме=1,03 и 0,89 соответственно)  $p = 0,022$ , после лечения УДХК он снизился в обеих группах: в 1 группе до Ме=0,98,  $p < 0,001$ , во 2 группе до Ме=0,8,  $p = 0,007$ . Индекс стеатоза FLI был существенно выше в 1 группе в отличие от 2 (Ме=69 и 28 соответственно), при  $p = 0,001$ . Показатели эластометрии печени Cap (dB/м) были достоверно различались в группах: в 1 группе Ме=305 dB/м, во 2 группе Ме=167 dB/м,  $p = 0,05$ , после лечения показатели

Сар достоверно снизились: в 1 группе до Me=243 dB/m,  $p < 0,001$ , во 2 группе до Me=165 dB/m,  $p = 0,03$ .

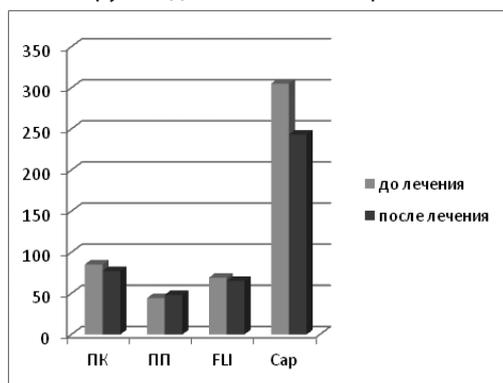


Рис. 8. Динамика параметров желчного камня и показателей стеатоза печени на фоне терапии УДХК в 1 группе

Примечание: PK — плотность камня, PP — плотность печени, FLI — расчетный индекс стеатоза печени, Сар — показатель стеатоза печени по данным эластометрии

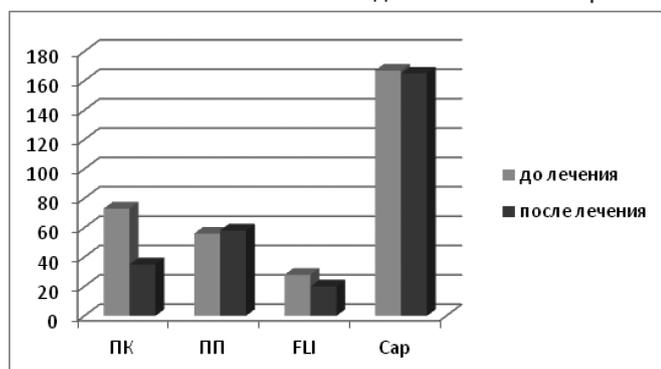


Рис. 9. Динамика параметров желчного камня и показателей стеатоза печени на фоне терапии УДХК во 2 группе

Примечание: PK — плотность камня, PP — плотность печени, FLI — расчетный индекс стеатоза печени, Сар — показатель стеатоза печени по данным эластометрии

Мы определили, что эффективный литолиз (полное растворение желчного камня или уменьшение его в 2 и более раз) был возможен у пациентов без коморбидности (71,4 %), в отличие от пациентов с высокой коморбидностью (28,6 %) критерий Хи2 Пирсона  $p < 0,001$ , что указывает на неблагоприятное влияние коморбидной патологии на эффективность консервативного лечения ЖКБ. У пациентов с высоким индексом коморбидности CIRS-G преобладала большая плотность камня (50,9 %) в отличие от пациентов без коморбидности (28,8 %),  $p < 0,001$ , инсулинорезистентность также чаще встречалась чаще при высоких значениях индекса коморбидности CIRS-G (66,7 %) в отличие от группы без коморбидности (29,8 %)  $p = 0,023$ , чаще встречается НАЖБП в 75,4 % случаев, в группе без коморбидности в 38,6 %,  $p = 0,001$ . Индекс коморбидности показал положительное корреляционное влияние на плотность и размеры желчного камня.

При проведении логистического анализа были выявлены предикторы эффективного литолиза: отсутствие инсулинорезистентности, оптимальные параметры желчного камня (плотность до 100 HU, размер до 10 мм), низкий индекс коморбидности, отсутствие ожирения и НАЖБП. Терапия УДХК (Урсосан форте) была успешной (полное растворение или уменьшение размеров камней более чем в 2 раза) у пациентов без НАЖБП (69,4 %) в отличие от пациентов с сочетанием НАЖБП (33,8 %)  $p = 0,001$ . Эффективность терапии УДХК представлена на рисунке 10.

Для оценки эффективности лечения УДХК 15 мг/кг в течение 1 года оценивался регресс стеатоза печени по наличию 2 критериев: увеличение плотности печени по МСКТ до 50 HU и более, снижение Сар до 200 db/m и менее по данным эластометрии на аппарате фиброскан и нормализации расчетного индекса FLI (менее 60). Регресс стеатоза был достигнут у 62 % пациентов 1 груп-

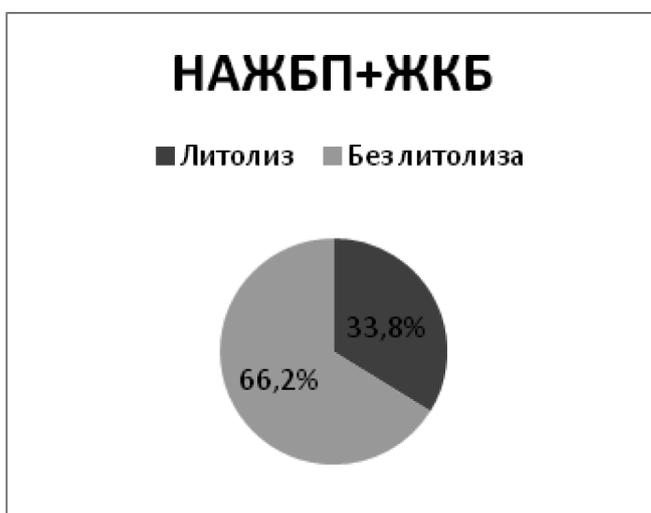
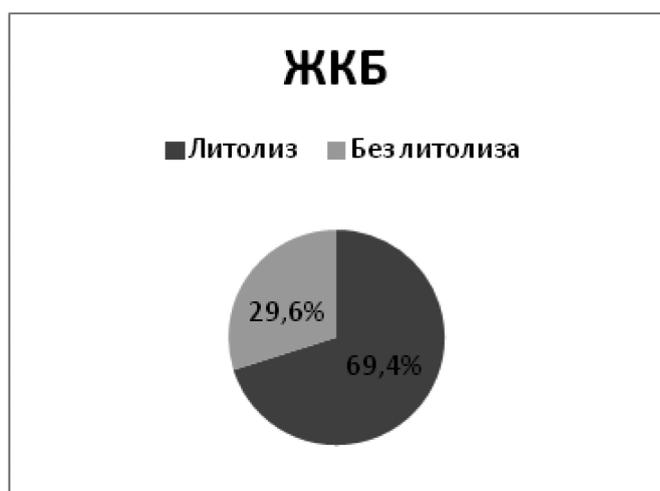


Рис. 10. Эффективность литолитической терапии в зависимости от наличия НАЖБП

пы. Мы выявили статистически значимые различия в группах с эффективной терапией и группой без регресса стеатоза по следующим показателям: плотность печени, глюкоза крови, НОМА индекс, FLI индекс (значимость U Манна-Уитни <0,05). Это свидетельствует о значимом влиянии углеводного обмена на течение и эффективность лечения НАЖБП.

Для составления математической модели прогнозирования эффективности терапии УДХК использовалась множественная логистическая регрессия, в которую в качестве предикторов включали переменные, основываясь на показателях ОШ. Для прогноза эффективности литолиза в модель вошли следующие показатели: размер желчного камня (ОШ=0,79), НОМА индекс (ОШ=0,355), наличие плотности камня более 100 НУ(ОШ=0,16), индекс CIRS-G (ОШ=0,04), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ=0,292), наличие эндокринных заболеваний (ОШ=0,234), ожирение (ОШ=0,301), стеатоз печени (ОШ=0,226), наличие коморбидности (ОШ=6,02). Эти показатели оказали наибольшее влияние на исход и были отобраны в ходе простой логистической регрессии. Математическая модель прогнозирования успешного литолиза желчных камней была составлена в ходе множественной логистической регрессии, результаты которой представлены в таблице 3.

Таким образом, при увеличении значения НОМА индекса на 1 балл, эффективность литолиза снизится в 2,58 раз, при наличии плотности камня более 100 НУ эффективность литолиза снизится в 9,6 раз, а при повышении индекса коморбидности CIRS-G на 1 балл эффективность литолиза уменьшится в 29 раз.

Для прогноза эффективности лечения стеатоза вошли показатели: НОМА индекс (ОШ=0,63), глюкоза крови (ОШ=0,4), эндокринные заболевания (ОШ=0,250), индекс CIRS-G (ОШ=0,006), окружность талии (ОШ=0,93), ИМТ(ОШ=0,87), индекс стеатоза FLI(ОШ=0,96).

Таким образом, было определено влияние на регресс стеатоза: при повышении уровня глюкозы на 1 ммоль/л эффективность лечения стеатоза снизится в 22 раза, при увеличении окружности талии на 1 см эффективность снизится в 1,4 раза, при повышении индекса стеатоза FLI на 1 единицу, снизится эффективность лечения а 0,9 раз. Данная математическая модель наглядно показала воздействие метаболических изменений на исход терапии, и необходимость коррекции гликемии и массы тела для достижения положительной динамики.

### Обсуждение

Нами было проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование 114 пациентов с ЖКБ. При анализе коморбидной патологии было выявлено, что у пациентов в основной группе статистически чаще диагностировались заболевания сердечно-сосудистой системы, эндокринные заболевания и заболевания желудочно-кишечного тракта. При оценке факторов кардиометаболического риска среди пациентов с ЖКБ, мы выявили, что дислипидемия и нарушение гликемии натощак достоверно чаще встречались в группе сочетания НАЖБП и ЖКБ, в отличие от пациентов группы только с ЖКБ. Результаты нашего исследования показывают, что у пациентов с коморбидностью ЖКБ имеет свои особен-

Таблица 3.

Результаты множественной логистической регрессии для литолиза

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значимость	ОШ	95 % ДИ для ОШ		1/ОШ
					Нижняя граница	Верхняя граница	
РК(мм)	-0,210	0,070	0,001	0,820	0,720	0,931	1,23
НОМА	-0,953	0,281	0,001	0,390	0,230	0,670	2,58
БПК	-2,300	0,600	0,001	0,103	0,031	0,328	9,67
CIRS-G	-3,410	1,196	0,004	0,035	0,004	0,341	29,61

Примечание: РК — размер желчного камня в мм, НОМА — индекс инсулинорезистентности, БПК — плотность желчного камня более 100 НУ, CIRS-G — индекс коморбидности

Таблица 4.

Результаты множественной логистической регрессии для регресса стеатоза

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значимость	ОШ Exp B	95 % ДИ для ОШ		1/ОШ
					Нижняя граница	Верхняя граница	
Глюкоза крови (ммоль/л)	-3,210	1,074	0,004	0,047	0,006	0,369	22,200
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	0,441	0,230	0,046	1,611	1,009	2,386	0,645
ОТ(см)	-0,381	0,134	0,005	0,657	0,529	0,891	1,455
FLI (баллы)	0,110	0,067	0,062	1,102	0,995	1,243	0,899

ности течения: больше плотность и размеры желчного камня, выше индексы фиброза и стеатоза печени, показатели липидного и углеводного обмена. У таких пациентов литолиз будет малоэффективен, вследствие наличия отягощающих факторов (большой ИМТ и окружность талии, наличие сопутствующей патологии, дислипидемия, инсулинорезистентность). Терапия УДХК в этой группе лиц помог нормализовать показатели цитолиза, холестаза, липидограммы и НОМА индекса, но практически не повлиял на растворение желчных камней. Нами выявлены предикторы успешной литолитической терапии: НОМА индекс, индекс коморбидности CIRS-G, параметры желчного камня и предикторы регресса стеатоза: ИМТ, окружность талии, индекс FLI, глюкоза крови. Предикторы, на которые мы можем повлиять (модифицируемые), позволят улучшить эффективность терапии: снижение НОМА индекса, ИМТ, окружности талии, нормализация глюкозы крови будут способствовать лучшему исходу в терапии НАЖБП и ЖКБ.

Терапия УДХК позволяет воздействовать на все звенья патогенеза ЖКБ и НАЖБП и добиться эффективного лечения у пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ (регресс стеатоза, литолиз желчных камней), позитивно повлиять на показатели липидного и углеводного обмена. Монотерапия повышает преемственность лечения и позволяет избежать полипрагмазии. Фармакологические эффекты УДХК связаны со способностью снижать на-

сыщение желчи холестерином за счет подавления его кишечной абсорбции и реабсорбции, снижения синтеза холестерина в печени и уменьшения его секреции в желчь. УДХК уменьшает всасывание гидрофобных эндогенных желчных кислот из тонкой кишки, растворяет их соли и оказывает желчегонное действие, оказывает многофакторное действие на состояние гепатобилиарной системы и метаболизм в целом [21]. Известно, что УДХК оказывает комплексное воздействие на липидный обмен: увеличиваются показатели ЛПВП и снижаются ЛПНП, снижается уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, уменьшается степень стеатоза и фиброза печени [22]. Международное многоцентровое исследование «Успех» (2019) под руководством Ивашкина В.Т. показало, что монотерапия Урсосаном у пациентов с НАЖБП достоверно снижает гепатологические (биохимические показатели цитолиза и холестаза, снижение степени стеатоза и фиброза) и сердечно-сосудистые (снижение ЛПНП, ТГ, повышение ЛПВП, снижение ТКИМ) риски коморбидных пациентов с НАЖБП [21].

#### Выводы

Результаты исследования показали, что предикторами эффективного лечения пациентов с сочетанием НАЖБП и ЖКБ являются параметры желчного камня, степень стеатоза печени, низкий индекс коморбидности CIRS-G, отсутствие инсулинорезистентности и ожирения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология. Национальное руководство: Гастроэнтерология. Национальные руководящие принципы: краткое издание. Москва: GEOTAR Медиа, 2015
2. Осадчук М.А., Киреева Н.В., Васильева И.Н., Миронова Е.Д. Влияние степени выраженности метаболических нарушений на диаметр конкрементов в желчном пузыре: клинико-инструментальные и лабораторные данные. Терапия. 2019; 5 (3): 55
3. Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-Cetal. Metabolic syndrome and gallstone disease. World J Gastroenterol 2012; 18 (31): 4215–20
4. Ata N, Kucukazman M, Yavuz B et al. The metabolic syndrome is associated with complicated gallstone disease. Can Journal Gastroenterology 2011; 25 (5): 274–6
5. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1):17–23.
6. Shou-Feng Zhao, Ai-Min Wang, Xin-Juan Yul et al. Association between gallstone a cardio-cerebrovascular disease: Systematic review and metaanalysis. Exp.Ther. Med. 2019;17(4)
7. Бордин Д.С. Рекомендации научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;(4):114–122
8. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени. Лечение и профилактика.2012;1:99–108
9. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: МЕД пресс-информ; 2012
10. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015;2(12):35–39.
11. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей. М.: Фортепринт, 2013.
12. Диагностическая и лечебная тактика ведения пациентов желчно-каменной болезнью Пирогова И.Ю., Уфимцева И.В, Синицын С.П., Чулков В.С. Уральский медицинский журнал URMJ.2019.03.18
13. Lazo M et ai: NAFLD and mortality among US adults: prospective c13.Lazo M et ai: NAFLD and mortality among US adults: prospective cohort study. BMG 343(7832) 2011
14. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. — М.: Анахарсис, 2009. — 184
15. Di Ciaula A., Portincasa P. Recent advances in understanding and managing Cholesterol gallstones. F1000Res. 2018; 7: F1000 Faculty Rev-1529

16. Weerakoon H.T., Ranasinghe S., Navaratne A., Sivakanesan R., Galketiya K. B., Rosairo S. Serum lipid concentrations in patients with cholesterol and pigment gallstones. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 548.
17. Rubin RA, Kowalski TE, Khandelwal M, et al. Ursodiol for hepatobiliary disorders. / *Ann Intern Med*. 1994; 121(3): 207–218
18. Буеверов А.О. Холецистэктомия как фактор риска прогрессирования НАЖБП *Consilium Medicum*. — 2019. — № 08. — С. 93–97.
19. Tint G.S., Salen G., Colalillo A. et al. Ursodeoxycholic acid: a safe and effective agent for dissolving cholesterol gallstones. *Ann Intern Med*. 1982;97(3):351–356.
20. Jae Min Lee, Jong Jin Hyun, In Young Choi et al. Comparison on Response and Dissolution Rates Between Ursodeoxycholic Acid Alone or in Combination With Chenodeoxycholic Acid for Gallstone Dissolution According to Stone Density on CT Scan. *Medicine (Baltimore)*.2015;94(50)
21. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК, 2019
22. Буеверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. *Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(1): 17–23.
23. Kapoor R., Sharma R.K., Hingora O.M., Roy A.K., Ahmed F., N. Sinha. Correlation of serum biochemical characteristics with its gallstone compositions. *J. Biol. Sci. Med*. 2018; 4 (2): 9–18.
24. Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот РМЖ. *Медицинское обозрение*. 2017. № 2. С. 87–91.
25. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н. Стеатогепатит и холестероз желчного у больных с метаболическим синдромом. *Трудный пациент*, 2010, 8(3): 54–58.
26. Pickhardt P.J., Park S.H., Hahn L., Lee S.-G., Bae K.T., Yu E.S. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: Implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. *European Radiology*. 2012; 22 (5): 1075–1082
27. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 66:1486–501

---

© Уфимцева Ирина Владимировна (ufimtsevaiv77@mail.ru); Пирогова Ирина Юрьевна (irina\_pirogova@inbox.ru);  
Вереина Наталья Константиновна (vereinanata@yandex.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»