

В. Ратziu<sup>1</sup>, В. де Лединген<sup>2</sup>, Ф. Оберти<sup>3</sup>,  
Ф. Матурин<sup>4</sup>, К. Вартель-Бладу<sup>5</sup>, К. Рену<sup>6</sup>,  
Ф. Сони<sup>7</sup>, М. Майнард<sup>8</sup>, Д. Ларей<sup>9</sup>,  
Л. Серфати<sup>10</sup>, Д. Боннфонт-Русельо<sup>11</sup>,  
Ж.-Ф. Бастар<sup>12</sup>, М. Ривьер<sup>13</sup>, Ж. Спенар<sup>13, 14</sup>

<sup>1</sup> Universite Pierre et Marie Curie, Paris, France

<sup>2</sup> Hopital du Haut Leveque, Pessac Bersol, France

<sup>3</sup> Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Angers, France

<sup>4</sup> Hopital Claude Huriez, Lille, France

<sup>5</sup> CHG du Pays d'Aix, Aix en Provence, France

<sup>6</sup> CHG d'Hyeres, Hyeres, France

<sup>7</sup> Hopital Cochin, Paris, France

<sup>8</sup> Hopital Hotel-Dieu, Lyon, France

<sup>9</sup> CHU Montpellier, Montpellier, France

<sup>10</sup> Hopital Saint-Antoine, Paris, France

<sup>11</sup> Service de Biochimie Metabolique Hopital Pitie Salpktriere; Universite Paris Descartes, France

<sup>12</sup> Hopital Tenon, Paris, France

<sup>13</sup> Axcан Pharma, Inc. Quebec, Canada

<sup>14</sup> Universite de Montreal, Quebec, Canada

## Применение высоких доз урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. Рандомизированное контролируемое исследование\*

### Ключевые слова

Неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, аминотрансфераза, стеатоз, фиброз, рандомизированные клинические исследования, резистентность к инсулину.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время является наиболее распространенным нарушением функции печени в западном мире [13], наиболее частой причиной впервые выявленных случаев хронического заболевания печени [58]. Темпы распространения НАЖБП близки к таковым ожирения и сахарного диабета. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) является частью неалкогольной жировой болезни печени и представляет собой прогрессирующее заболевание, которое у не-

большого количества пациентов может трансформироваться в цирроз — терминальную стадию болезни печени и гепатоцеллюлярную карциному [7, 46]. Несколько долговременных исследований продемонстрировали, что НАСГ значительно уменьшает общую выживаемость среди заболевших по сравнению с сопоставимыми по возрасту и полу представителями общей популяции и десятикратно увеличивает уровень смертности вследствие нарушения деятельности печени [1, 12, 19, 53]. На данный момент не существует стандартных фармакологических препаратов для лечения НАСГ, а эффективность нефармакологических средств для этой группы больных является неудовлетворительной [20].

\* Ratziu V. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol.— 2011.— doi:10.1016/j.jhep.2010.08.030.

Таким образом, существует большая потребность в препаратах, способных остановить развитие заболевания и улучшить состояние больного.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является природной гидрофильной желчной кислотой, на долю которой обычно приходится приблизительно 3 % от общего желчного пула человека [37]. Иммуномодулирующие и антиапоптотические свойства УДХК замедляют развитие НАЖБП/НАСГ [6, 24, 29, 51, 52]. УДХК снижает проницаемость митохондриальной мембраны и высвобождение гидролитических ферментов из поврежденных клеток печени [23], а вследствие уменьшения концентрации  $Ca^{2+}$  в клетках блокируется выход цитохрома С из митохондрий, что в свою очередь предотвращает активацию каспаз и, соответственно, апоптоз холангиоцитов. Кроме того, УДХК снижает выработку провоспалительного фактора некроза опухоли  $\alpha$  у пациентов с первичным билиарным циррозом печени [32], уменьшает сывороточные показатели трансформирующего фактора роста  $\alpha$ , возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза у пациентов с НАСГ [33].

Прием многих лекарственных препаратов зависит от дозы. Терапия высокими дозами УДХК (20 мг/кг массы тела ежедневно) показала положительное влияние на биохимию печени и уменьшение степени фиброза у пациентов с первичным склерозирующим холангитом [31]. Исходя из полученных результатов, мы предположили, что более высокие дозы УДХК (ВД-УДХК) (28–35 мг/кг массы тела ежедневно) могут оказывать положительное действие при НАСГ. С учетом имеющихся неоднозначных результатов относительно эффективности УДХК при НАСГ мы запланировали показательное исследование, в котором как критерий оценки эффективности использовали уровень ферментов печени и маркеров фиброза. Такой выбор предполагал, что только клинически значимое улучшение данных параметров даст основание для проведения последующего исследования для оценки гистологического улучшения.

## Пациенты и методы

### План исследования

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ВД-УДХК в параллельных группах проведено в 15 центрах Франции в период с декабря 2005 г. по октябрь 2008 г.

Критериями отбора были:

- возраст  $\geq 18$  лет;

- повышенные уровни АЛТ ( $> 50$  МЕ/л) как минимум в трех случаях в течение 12 мес, предшествовавших обследованию;

- уровень АЛТ  $> 50$  МЕ/л, измеренный во время обследования в главной исследовательской лаборатории;

- биопсия печени, проведенная не ранее чем за 18 мес до обследования и обнаружившая гистологические изменения, сходные с НАСГ ( $> 20$  % стеатоза связано с внутривнутрипеченочным баллонированием и/или внутривнутрипеченочным некрозом печени), после главного осмотра одним патологом, не знавшим о цели терапии.

Критерии исключения из контрольной группы:

- 1 нормальное значение АЛТ и более в течение года, предшествовавшего обследованию;

- наличие стеатоза с неспецифическим воспалением, недостаточным для установления диагноза стеатогепатита при главном патологическом осмотре;

- класс В или С цирроза по классификации Чайльда-Пью;

- ежедневная доза употребления алкоголя  $\geq 20$  г у женщин и  $\geq 30$  г у мужчин;

- другие причины хронического заболевания печени;

- вторичный НАСГ;

- терапия УДХК в течение последних 12 мес, витамином Е в течение последних 6 мес или глицерином в течение последних 3 лет, предшествовавших обследованию;

- новая гипогликемическая терапия (метформин, сульфаниламиды, инсулин), назначенная в течение 4 мес, предшествовавших обследованию;

- потеря  $\geq 15$  % массы тела с момента проведения биопсии печени;

- наличие гепатоцеллюлярной карциномы;

- беременные или кормящие грудью женщины.

У пациентов, соответствовавших критериям отбора, после первичного осмотра была выполнена биопсия печени, а биоптат использован для гистологического анализа. При гистологически подтвержденном НАСГ обследование пациентов было продолжено по другим параметрам отбора (рис. 1).

Пациенты ( $n = 126$ ) были рандомизированы в соотношении 1:1 на две группы: одна группа получала УДХК в дозе 28–35 мг/кг массы тела ежедневно, другая — плацебо в течение 12 мес. Суточную дозу пациенты принимали в 3 приема во время еды. Пациентам с избыточной массой тела рекомендовали сбросить вес, заняться физическими упражнениями и перейти на здоровый рацион питания, но каких-либо конкретных требований к диете не предъявляли. Пациентов просили возвращать все неиспользованные препараты во время

каждого планового визита для оценки соблюдения режима терапии на основании количества принятых таблеток. Независимый мониторинг исследования проводила компания UMANIS SA (Леваллуа-Перре, Франция).

Исследование соответствовало Правилам проведения качественных клинических исследований и принципам Хельсинкской декларации. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом при каждом из участвующих учреждений.

#### Конечные результаты исследования

Первичным результатом исследования было относительное снижение уровня АЛТ в конце курса лечения (12-й месяц), вторичным — доля пациентов с нормализацией содержания АЛТ ( $< 35$  МЕ/л), относительное снижение показателей сывороточных маркеров фиброза и воспаления печени (FibroTest, ActiTest; компания BioPredictive, Франция), а также безопасность и переносимость.

#### Сбор данных

Контрольные визиты для физического обследования и оценки безопасности были запланированы каждые 3 мес во время терапии (то есть 3, 6, 9 и 12-й месяцы). Выполняли функциональные пробы печени, измеряли уровень глюкозы и инсулина в сыворотке крови, содержание гликозилированного гемоглобина, проводили тесты сывороточных маркеров фиброза (FibroTest и ActiTest) и гиалуроновой кислоты, результаты которых анализировали в главной лаборатории. Нормальными значениями уровня АЛТ и АСТ у мужчин были 35 и 32 МЕ/л соответственно, у женщин — 27 и 28 МЕ/л. Гистологические признаки НАСГ были классифицированы в соответствии с методом Кляйнера и др. [22]. Уровень

адипонектина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (адипонектин Quantikine, компания R&D Systems, Оксфорд, Великобритания).

## Результаты

### Участники исследования

Из 192 прошедших предварительное обследование пациентов главный патолог не подтвердил гистологический диагноз стеатогепатита у 26. Среди оставшихся пациентов 19 не отвечали критерию повышенного уровня АЛТ ( $> 50$  МЕ/л). 126 пациентов были рандомизированы (62 — в группу ВД-УДХК и 64 — в группу плацебо), 116 пациентов прошли исследование до конца.

Исходные данные пациентов представлены в табл. 1. Значительных отличий между группами не было. В течение всего периода исследования не было сообщений о значительных изменениях образа жизни. Потребление алкоголя оставалось стабильным в течение периода исследования в обеих группах.

### Эффективность

#### Первичные результаты

Медиана уменьшения АЛТ (12-й месяц) значительно отличалась в конце лечения у пациентов, проходивших лечение ВД-УДХК, чем у пациентов, получавших плацебо (43,5 % по сравнению с  $-0,4$  %;  $p < 0,001$ ).

#### Вторичные результаты

На рис. 2 показано соотношение пациентов с нормализацией АЛТ на 6-й и 12-й месяц. На 12-й месяц нормальные уровни АЛТ были у 24,5 % пациентов, лечившихся ВД-УДХК, и у 4,8 % пациентов, которые получали плацебо ( $p < 0,003$ ).

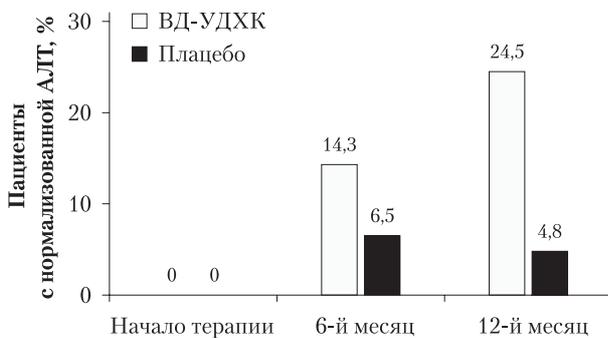


Рис. 1. Схема участия в исследовании

Таблиця 1. **Исходные данные пациентов**

Данные	ВД-УДХК (n = 62)	Плацебо (n = 64)	p
Возраст, годы	49,8 ± 10,2	49,6 ± 12,6	0,93
Мужчины, %	76	75	0,92
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9 ± 5,2	30,9 ± 5,1	0,92
Окружность талии, см	106 ± 12	106 ± 13	0,76
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	134 ± 12	137 ± 17	0,22
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	82 ± 8	84 ± 11	0,52
Сахарный диабет 2 типа	24 (39 %)	16 (25 %)	0,10
Артериальная гипертензия	30 (48 %)	20 (31 %)	0,05
Дислипидемия	39 (85 %)	34 (76 %)	0,30
Потребление алкоголя			
Непьющие	40 (65 %)	44 (69 %)	0,71
Ежедневное потребление, п (г*)	13 (10 г)	11 (10 г)	0,67
АЛТ, МЕ/л	109 ± 70	103 ± 69	0,60
АСТ, МЕ/л	61 ± 31	59 ± 31	0,67
ГГТ, МЕ/л	122 ± 148	126 ± 118	0,86
Билирубин, мкмоль/л	12 ± 6	14 ± 8	0,32
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 1,8	5,5 ± 1,5	0,63
Инсулин (медиана), мкМЕ/л	14,5	14,9	0,93
Оценка гомеостатической модели (медиана)	3,74	3,47	0,98
Hb <sub>A1c</sub> , %	6,4 ± 1,7	5,9 ± 0,9	0,51
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	1,26 ± 0,4	1,26 ± 0,3	0,54
Биопсия печени			
Стадия стеатоза			
20–33 %	19	12	
33–66 %	36	52	
> 66 %	45	36	
Показатель НАС	5,15 ± 1,17	4,88 ± 1,00	0,17
3–4	31 %	39 %	
5	29 %	33 %	
> 5	40 %	28 %	
Стадия фиброза			
0	7 %	11 %	0,29
1	29 %	23 %	
2	16 %	30 %	
3	40 %	28 %	
4	8 %	8 %	

Примечание. \* Среди употребляющих алкоголь.

Рис. 2. **Соотношение пациентов с нормализацией АЛТ (> 35 Ед/л)**  
p < 0,003 между группами.

Значения FibroTest также существенно изменялись в течение исследования. На 6-й и 12-й месяц у пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК, наблюдалось их уменьшение (медиана уменьшения 18,0 и 10,5 % соответственно), в отличие от увеличения у пациентов, получавших плацебо (медиана увеличения 3,8 и 9,6 % соответственно) (p < 0,006 для обоих моментов).

На рис. 3 изображены средние абсолютные и относительные значения FibroTest для всех пациентов, в том числе для пациентов с или без прогрессирующего (кистозного) фиброза на этапе отбора. По всей видимости, пациенты, не

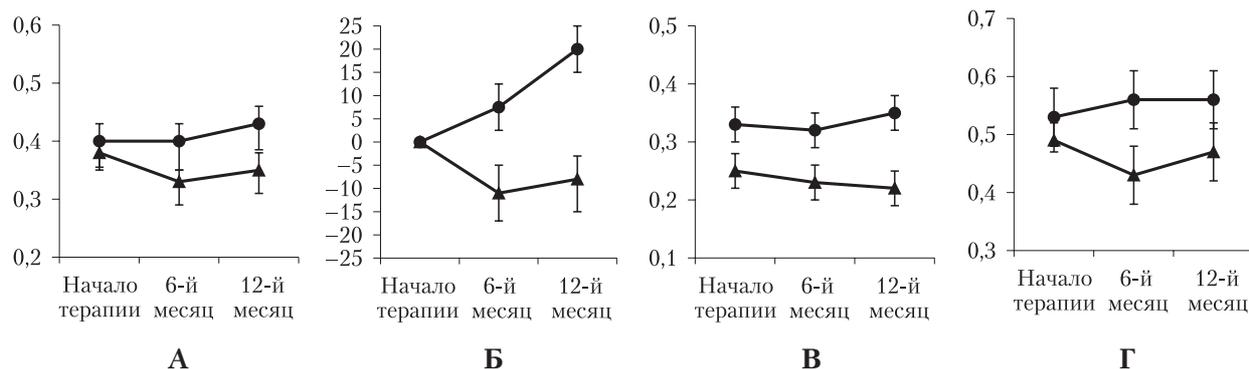


Рис. 3. Изменения значений FibroTest во время терапии:

А — абсолютное среднее изменение; Б — относительное среднее изменение;  
 В — абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;  
 Г — абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

имевшие прогрессирующего фиброза, получили больше пользы от терапии ВД-УДХК. У этих пациентов медиана показателей FibroTest снизилась на 15 % после терапии ВД-УДХК и увеличилась на 11,2 % после того, как они начали принимать плацебо ( $p = 0,001$ ). У пациентов с прогрессирующим фиброзом медиана показателя FibroTest снизилась на 10 % в группе ВД-УДХК и увеличилась на 7,6 % в группе плацебо ( $p < 0,006$ ). 18 пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК, продемонстрировали стабильные или повышенные значения FibroTest на 12-й месяц по сравнению с исходными показателями, в то время как у 35 пациентов в этой группе значения FibroTest снизились на 5 % и более. У этих 35 респондентов на FibroTest медиана уменьшения гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) составила 62 %. Несмотря на неизменившиеся или возросшие значения FibroTest у 18 нереспондентов на FibroTest, медиана уменьшения ГГТП была 37 %, что говорит о том, что уменьшение ГГТП, связанное с ВД-УДХК, составляет лишь часть снижения FibroTest.

#### Другие критерии оценки эффективности

Снижение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) имело сходную тенденцию, хотя и выраженную в меньшей степени. Медиана изменений уровня АСТ относительно исходных уровней составила: -19,7 % на 3-й месяц; -19,2 % на 6-й; -18,6 % на 9-й; -18,9 % на 12-й месяц в группе, лечившейся ВД-УДХК, по сравнению с 0 %, +7,3 %, -2,5 % и 0 % соответственно — в группе, получавшей плацебо. Терапия ВД-УДХК сопровождалась значительным ( $p < 0,001$ ) уменьшением уровня ГГТП (медиана изменений -62 % по сравнению с +15 % в группе плацебо; рис. 4). Содержание щелочной фосфатазы, общего били-

рубина и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови изменялось не так значительно. Состояние астении существенно улучшилось ( $p < 0,004$ ) в группе, получавшей ВД-УДХК, но не в группе плацебо (на этапе отбора 48 % пациентов в группе ВД-УДХК жаловались на слабость в отличие от 22 % в конце курса терапии). Также отмечена тенденция (этап отбора по сравнению с 12-м месяцем) к исчезновению боли в верхнем правом квадранте (19,4 по сравнению с 7,4 %;  $p = 0,10$ ) и вздутия живота (29 по сравнению с 17 %;  $p = 0,13$ ) у пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК. В группе плацебо единственным клинически значимым изменением в период между этапом отбора и 12-м месяцем стало облегчение симптомов вздутия живота (20 по сравнению с 7 %;  $p = 0,035$ ).

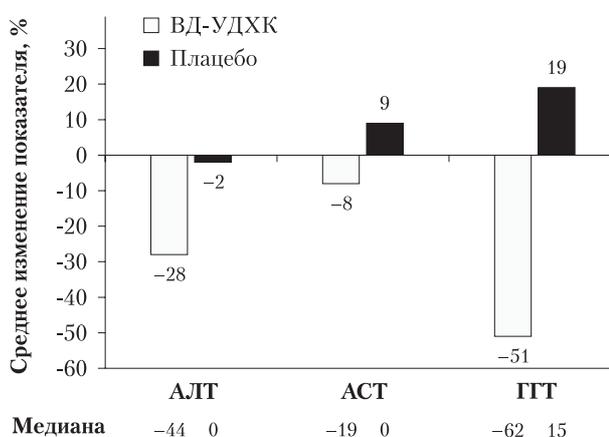


Рис. 4. Биохимический ответ. Среднее изменение в конце терапии по сравнению с началом терапии АЛТ, АСТ и ГГТ в группах ВД-УДХК и плацебо. Отрицательные значения указывают на снижение во время исследования.

*Метаболическая реакция*

У пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК, отмечено значительное снижение сывороточных уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, а также показателей оценки гомеостатической модели в отличие от пациентов, получавших плацебо (табл. 2). Выявлено умеренное, но статистически незначимое ( $p < 0,09$ ) снижение массы тела у пациентов, лечившихся ВД-УДХК ( $-1,65 \pm 3,82$  кг) в отличие от группы плацебо ( $(0,37 \pm 4,14)$  кг). У пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК, изменение массы тела не коррелировало с изменениями сывороточных уровней глюкозы ( $r = 0,09$ ;  $p = 0,54$ ), инсулина ( $r = 0,03$ ;  $p = 0,83$ ), показателей оценки гомеостатической модели ( $r = -0,08$ ;  $p = 0,96$ ) или уровня гликозилированного гемоглобина ( $r = 0,11$ ;  $p = 0,43$ ), что говорит о том, что метаболические изменения не связаны с изменением массы тела во время терапии ВД-УДХК. Такую же тенденцию к потере массы тела продемонстрировали пациенты без нормализации АЛТ в группе ВД-УДХК ( $n = 39$ ;  $-1,34 \pm 3,8$  %) в отличие от пациентов группы плацебо ( $n = 58$ ;  $(0 \pm 3,8)$  %;  $p < 0,08$ ), что говорит о том, что нормализация АЛТ также не объясняется полностью потерей массы тела.

*Прогностические факторы ответа*

Результаты анализов показали, что независимыми прогностическими факторами уменьшения АЛТ являются терапия ВД-УДХК ( $p < 0,0001$ ), высокий исходный уровень АЛТ ( $p = 0,0003$ ), престарелый возраст ( $p = 0,001$ ) и мужской пол ( $p < 0,02$ ). Какие-либо гистологические признаки (например, стеатоз, фиброз, показатель активности неалкогольной жировой болезни печени) с уменьшением АЛТ не ассоциировались.

*Безопасность*

Во время исследования не выявлено летальных случаев, осложнений цирроза (включая развитие печеночной недостаточности) или случаев

гепатоцеллюлярной карциномы. Разницы в частоте возникновения тяжелых побочных эффектов (ПЭ) или интенсивности нетяжелых ПЭ между группами не было. Большинство ПЭ были внезапными, но легкими. Самыми распространенными ПЭ были случаи, связанные с желудочно-кишечными нарушениями.

**Клинический разбор**

В рамках данного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования терапия ВД-УДХК значительно снизила уровень АЛТ у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, а нормализация АЛТ во время терапии отмечена у четверти пациентов, лечившихся ВД-УДХК. Несмотря на то, что в группе, проходившей лечение ВД-УДХК, было умеренное, хотя и незначительное снижение массы тела, оно не обуславливало уменьшение АЛТ. Пациенты из группы терапии ВД-УДХК, у которых нормализовался уровень АЛТ, сбросили лишь 3 % массы тела, что является незначительным показателем для того, чтобы вызвать нормализацию АЛТ. Для сравнения: несколько пациентов в группе плацебо, у которых уровень АЛТ нормализовался, потеряли 9,3 % массы тела, что сопоставимо с опубликованными данными. Уменьшение АЛТ было зафиксировано после первых трех месяцев лечения и сохранялось в течение всего периода терапии у пациентов, лечившихся ВД-УДХК, тогда как у пациентов, получавших плацебо, значения АЛТ были стабильными в течение 1 года, что является доказательством того, что снижение АЛТ было обусловлено терапией ВД-УДХК. Дополнительное подтверждение было получено в результате проведения анализа, который определил терапию ВД-УДХК как независимый прогностический фактор уменьшения АЛТ.

Можно также предположить, что снижение уровня АЛТ отражает облегчение симптомов при воспалении печени. Статистические данные показывают, что АЛТ (но не ГГТП или другие биологические параметры) является достоверным показателем оценки облегчения симптомов при некротическом воспалении печени. Одно из исследований, проведенных А. Сузуки и соавт. для сравнения двухгодичной терапии УДХК и плацебо у 102 пациентов с НАСГ, продемонстрировало, что после поправки на исходный уровень АЛТ показатели изменения АЛТ во время терапии были тесно связаны с изменениями в воспалительном процессе, но не со стеатозом или фиброзом [54]. Изменения АЛТ сами по себе прогнозировали гистологическое улучшение или ухудшение [54]. Таким образом, данные настоящего

Таблица 2. **Относительное изменение гликемических показателей и маркеров инсулинорезистентности на 12-й месяц\***

Показатель	ВД-УДХК	Плацебо	p
Сывороточный уровень глюкозы	-2,2	+3,9	0,002
Уровень Hb <sub>A1c</sub>	-2,3	+5,2	< 0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА-индекс	-20	+6	< 0,009

Примечание. \* Относительное процентное изменение между медианами значений в начале и конце исследования.

исследования, демонстрирующие существенное и устойчивое снижение АЛТ, позволяют предположить, что ВД-УДХК способна улучшить состояние тканей печени при некротическом воспалении. Такое предположение достоверно, поскольку некоторые свойства УДХК *in vivo* и *in vitro* доказали ее гепатопротекторное действие. УДХК также обладает антиапоптозным действием [47, 48], вызывая снижение концентрации  $Ca^{2+}$  в клетках, предотвращающее выход цитохрома С из митохондрий, который блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов, что может быть использовано при таких заболеваниях как НАСГ. Пилотное исследование продемонстрировало, что УДХК снижает количество апоптозных клеток печени почти наполовину [4]. УДХК также могла бы облегчить симптомы воспаления печени путем изменения метаболизма арахидоновой кислоты [18]. Кроме того, такие свойства как стабилизация мембраны, изменения липидного состояния печени [5] и иммуномодуляция могут также обеспечить цитопротекцию от оксидативного стресса и гибели клеток.

Биохимические маркеры фиброза печени широко представлены у пациентов с вирусным гепатитом, включая подтвержденные многолетними терапевтическими исследованиями [38, 40, 41], в которых изменения показателей FibroTest соотносились с изменениями гистологических стадий фиброза [39]. Конкретные изменения у пациентов с НАСГ характерны для некоторых из этих маркеров [3, 8, 15, 45]. Данные настоящего исследования продемонстрировали, что у пациентов, проходивших терапию ВД-УДХК (но не плацебо), отмечено значительное уменьшение показателей FibroTest. Вероятно, некоторая степень снижения показателей FibroTest могла быть связана с уменьшением уровня ГГТП (одного из компонентов показателя FibroTest), хотя ВД-УДХК снизили содержание ГГТП в среднем на 32 % даже у пациентов со стабильными или повышенными показателями FibroTest. Хотя это указывает на то, что уменьшение уровня ГГТП не обуславливало в полной мере снижение показателей FibroTest, необходимо провести дополнительное исследование потенциальных антифибротических свойств ВД-УДХК с использованием различных маркеров, не базирующихся на значениях ГГТП. Сывороточные уровни гиалуроновой кислоты не изменились во время исследования. Вместе с тем, этот маркер имеет недостаточную диагностическую эффективность, в частности на прецирротической стадии.

Неожиданным результатом настоящего исследования стало значительное улучшение некоторых метаболических параметров, включая

гликемический контроль, уровень инсулина натощак и маркеры инсулинорезистентности (НОМА-индекс). Степень таких улучшений невозможно объяснить минимальной потерей массы тела, отмеченной у пациентов в группе терапии ВД-УДХК. Если этот эффект будет подтвержден, то он сможет объяснить факт облегчения симптомов при стеатозе, отмеченный в некоторых исследованиях УДХК. Исследование меньших масштабов не выявило никакого воздействия УДХК на уровни глюкозы и инсулина в сыворотке крови или содержание адипонектина [4], что противоречит результатам, полученным в данном исследовании. Необходимо получить больше информации, но результаты настоящего исследования открывают возможности для дальнейшего изучения метаболических свойств УДХК. На сегодня конкретного объяснения полученных результатов нет. УДХК снижает сывороточные уровни фактора некроза опухолей альфа [32], провоспалительного цитокина, усиливающего инсулинорезистентность [17, 55]. УДХК, связанная с таурином, выступающая в качестве химического агента, смягчает стресс эндоплазматического ретикулума [59], возникающий при ожирении, улучшает функционирование инсулина в печени, восстанавливает системную чувствительность к инсулину и устраняет стеатоз печени у грызунов [34].

Важным результатом этого исследования стали отличные показатели безопасности ВД-УДХК для пациентов с НАСГ. Всего лишь два пациента вынуждены были прекратить прием препарата (вследствие ПЭ со стороны пищеварительного канала), и ни о каких ухудшениях функции печени не сообщалось. Предыдущие исследования, тестирующие высокие дозы УДХК (20–32 мг/кг), не выявили никаких новых или тяжелых ПЭ, а общая переносимость ВД-УДХК была сходной с таковой стандартных доз [2, 10, 16]. Использование ВД-УДХК безопасно для пациентов с НАСГ без желтухи или декомпенсированного цирроза.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что ВД-УДХК в дозах 28–32 мг/кг ежедневно является безопасной и хорошо переносимой пациентами с НАСГ. Терапия ВД-УДХК способствовала значительному и устойчивому снижению уровня АЛТ, что свидетельствует о том, что множество гепатопротективных свойств данного вещества способствует нормализации поврежденных клеток печени и облегчению симптомов воспаления у пациентов с НАСГ. Эффективность ВД-УДХК в отношении снижения биохимических маркеров фиброза печени при НАСГ требует подтверждения при помощи раз-

личных неинвазивных маркеров. Неожиданным стал тот факт, что ВД-УДХК оказала положительное действие на гликемический контроль и чувствительность к инсулину, что связано с предполагаемыми метаболическими свойствами, а не только с потерей массы тела. Эффект от применения ВД-УДХК, продемонстрированный в этом исследовании, обосновывает проведение

более обширных исследований с гистологическими конечными точками у пациентов с НАСГ.

### Благодарности

Авторы выражают свою благодарность практикующим врачам и персоналу ФГИУН (Французской группы исследований УДХК при НАСГ).

Статья предоставлена представительством «Др. Фальк Фарма ГмбХ» в Украине

### Список литературы

- Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterology*.— 2005.— 129 (1).— P. 113–121.
- Angulo P., Dickson E.R., Therneau T.M. et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial // *J. Hepatol.*— 1999.— 30 (5).— P. 830–835.
- Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology*.— 2007.— 45 (4).— P. 846–854.
- Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.*— 2009.— 29.— P. 1184–1188.
- Bellentani S., Chao Y.C., Ferretti I. et al. Chronic administration of ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acid changes microsomal membrane lipid content and fatty acid compositions in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1996.— 220 (3).— P. 479–483.
- Bernstein C., Payne C.M., Bernstein H., Garewal H. Activation of the metallo-thionein IIA promoter and other key stress response elements by ursodeoxycholate in HepG2 cells: relevance to the cytoprotective function of ursodeoxycholate // *Pharmacology*.— 2002.— 65.— P. 2–9.
- Caldwell S.H., Crespo D.M. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*— 2004.— 40 (4).— P. 578–584.
- Cales P., Laine F., Boursier J. et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD // *J. Hepatol.*— 2009.— 50 (1).— P. 165–173.
- Colombo C., Crosignani A., Assaisso M. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose-response study // *Hepatology*.— 1992.— 16 (4).— P. 924–930.
- Cullen S.N., Rust C., Fleming K. et al. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective // *J. Hepatol.*— 2008.— 48 (5).— P. 792–800.
- Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in non-alcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— 4.— P. 1537–1543.
- Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L. et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes // *Hepatology*.— 2006.— 44 (4).— P. 865–873.
- Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // *Hepatology*.— 2006.— 43 (2 Suppl. 1).— P. S99–S112.
- Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology*.— 2003.— 125 (2).— P. 437–443.
- 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.— 47 (2).— P. 455–460.
- Harnois D.M., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— 96 (5).— P. 1558–1562.
- Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1994.— 91 (11).— P. 4854–4858.
- Ikegami T., Matsuzaki Y., Fukushima S. et al. Suppressing effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells // *Hepatology*.— 2005.— 41 (4).— P. 896–905.
- Jepsen P., Vilstrup H., Møllemejkjaer L. et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver – a registry-based cohort study // *Hepatogastroenterology*.— 2003.— 50 (54).— P. 2101–2104.
- Katan M.B. Weight-loss diets for the prevention and treatment of obesity // *N. Engl. J. Med.*— 2009.— 360 (9).— P. 923–925.
- Kawamata Y., Fujii R., Hosoya M. et al. A G protein-coupled receptor responsive to bile acids // *J. Biol. Chem.*— 2003.— 278 (11).— P. 9435–9440.
- Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*.— 2005.— 41.— P. 1313–1321.
- Kobak G.E., Deutsch G., Dahl R. Fat-laden hepatocytes are more prone to cellular necrosis than apoptosis when exposed to hydrophobic bile acids // *Gastroenterology*.— 2002.— 122 (suppl.).— P. A642.
- Lapenna D., Ciofani G., Festi D. et al. Antioxidant properties of ursodeoxycholic acid // *Biochem. Pharmacol.*— 2002.— 64.— P. 1661–1667.
- 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.— 23.— P. 1464–1467.
- Leuschner U., Lindenthal B., Herrman G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Hepatology*.— 2010.— 52.— P. 472–479.
- 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.— 39.— P. 770–778.
- Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A. et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis // *Hepatology*.— 2009.— 50 (3).— P. 808–814.
- Ljubuncic P., Fuhrman B., Oikarinen J. et al. Effect of deoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on lipid peroxidation in cultured macrophages // *Gut*.— 1996.— 39.— P. 475–478.
- Makishima M., Okamoto A.Y., Repa J.J. et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids // *Science*.— 1999.— 284 (5418).— P. 1362–1365.
- Mitchell S.A., Bansal D.S., Hunt N. et al. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology*.— 2001.— 121 (4).— P. 900–907.
- 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.— 17.
- 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.— 41.— P. 1487–1493.
- 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.— 313 (5790).— P. 1137–1140.

35. Parks D.J., Blanchard S.G., Bledsoe R.K. et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor // *Science*.— 1999.— 284 (5418).— P. 1365–1368.
36. Pelletier G., Roulot D., Davion T. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // *Hepatology*.— 2003.— 37 (4).— P. 887–892.
37. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— 15.— P. 1677–1689.
38. Poynard T., Imbert-Bismut E., Ratziu V. et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients infected by hepatitis C virus: longitudinal validation in a randomized trial // *J. Viral. Hepatol.*— 2002.— 9 (2).— P. 128–133.
39. Poynard T., McHutchison J., Manns M. et al. Biochemical surrogate markers of liver fibrosis and activity in a randomized trial of peginterferon alfa-2b and ribavirin // *Hepatology*.— 2003.— 38 (2).— P. 481–492.
40. Poynard T., Ngo Y., Marcellin P. et al. Impact of adefovir dipivoxil on liver fibrosis and activity assessed with biochemical markers (FibroTest-ActiTest) in patients infected by hepatitis B virus // *J. Viral. Hepatol.*— 2009.— 16 (3).— P. 203–213.
41. Poynard T., Zoulim F., Ratziu V. et al. Longitudinal assessment of histology surrogate markers (FibroTest-ActiTest) during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B infection // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100 (9).— P. 1970–1980.
42. Qiao L., Yacoub A., Studer E. et al. Inhibition of the MAPK and PI3K pathways enhances UDCA-induced apoptosis in primary rodent hepatocytes // *Hepatology*.— 2002.— 35.— P. 779–789.
43. Ratziu V., Chojkier M., Sheikh M. et al. Safety, tolerability and preliminary activity of GS-9450, a selective caspase inhibitor, in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatol.*— 2010.— 52.— P. S38.
44. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial // *Gastroenterology*.— 2008.— 135 (1).— P. 100–110.
45. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *BMC Gastroenterol.*— 2006.— 6.— P. 6.
46. Ratziu V., Poynard T. Assessing the outcome of nonalcoholic steatohepatitis? It's time to get serious // *Hepatology*.— 2006.— 44 (4).— P. 802–805.
47. Rodrigues C.M., Fan G., Ma X. et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation // *J. Clin. Invest.*— 1998.— 101.— P. 2790–2799.
48. 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.— 4 (3).— P. 165–178.
49. Rost D., Rudolph G., Kloeters-Plachky P., Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis // *Hepatology*.— 2004.— 40 (3).— P. 693–698.
50. Sato H., Macchiarulo A., Thomas C. et al. Novel potent and selective bile acid derivatives as TGR5 agonists: biological screening, structure-activity relationships, and molecular modeling studies // *J. Med. Chem.*— 2008.— 51 (6).— P. 1831–1841.
51. Schreuder T.C., Verwer B.J., van Nieuwkerk C.M., Mulder C.J. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— 14.— P. 2474–2486.
52. Schwarzenberg S.J., Bundy M. Ursodeoxycholic acid modifies gut-derived endotoxemia in neonatal rats // *Pediatr. Res.*— 1994.— 35.— P. 214–217.
53. Soderberg C., Stal P., Askling J. et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up // *Hepatology*.— 2010.— 51 (2).— P. 595–602.
54. Suzuki A., Lymp J., Sauver J.S. et al. Values and limitations of serum aminotransferases in clinical trials of nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.*— 2006.— 26 (10).— P. 1209–1216.
55. Uysal K.T., Wiesbrock S.M., Marino M.W., Hotamisligil G.S. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- $\alpha$  function // *Nature*.— 1997.— 389 (6651).— P. 610–614.
56. Van de Meeberg P.C., Houwen R.H., Sinaasappel M. et al. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1997.— 32 (4).— P. 369–373.
57. Watanabe M., Houten S.M., Wang L. et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c // *J. Clin. Invest.*— 2004.— 113 (10).— P. 1408–1418.
58. Weston S.R., Leyden W., Murphy R. et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease // *Hepatology*.— 2005.— 41 (2).— P. 372–379.
59. Xie Q., Khaoustov V.I., Chung C.C. et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation // *Hepatology*.— 2002.— 36 (3).— P. 592–601.

В. Ратзіу, В. де Лединген, Ф. Оберті, Ф. Матурін, К. Вартель-Бладу,  
К. Рену, Ф. Соні, М. Майнард, Д. Ларей, Л. Серфаті, Д. Боннфонт-Русельо,  
Ж.-Ф. Бастар, М. Рив'єр, Ж. Спенар

## Застосування високих доз урсодезоксихолевої кислоти при неалкогольному стеатогепатиті.

### Рандомізоване контрольоване дослідження

Коротка інформація і завдання. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) — поширене захворювання печінки з високим рівнем захворюваності і смертності. Урсодезоксихолева кислота (УДХК) має антиоксидантні, протизапальні і протифіброзні властивості та може знижувати ураження печінки при НАСГ. На сьогоднішні досліджень щодо оцінки ефективності і безпечності високих дозувань урсодезоксихолевої кислоти (ВД-УДХК) у лікуванні НАСГ не проводилося. Мета дослідження — довести ефективність та безпеку лікування НАСГ високими дозами УДХК.

Методи. Проведено 12-місячне рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване багатоцентрове дослідження для оцінки ефективності і безпечності застосування ВД-УДХК (28–35 мг/кг щоденно) на 126 пацієнтах з підтвердженим біопсією діагнозом НАСГ і підвищеним рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ). Спочатку враховували зниження рівня АЛТ відносно початкових даних у пацієнтів, які проходили терапію ВД-УДХК, порівняно з плацебо. Також оцінювали частку пацієнтів з нормалізацією рівня АЛТ, відносне зниження показників сироваткових маркерів фіброзу і запалення печінки, а також безпечність і переносність.

Результати. Застосування ВД-УДХК через 12 міс сприяло значному зниженню середнього рівня АЛТ — на 43,5 % відносно початкових даних порівняно з 0,4 % у групі плацебо ( $p < 0,001$ ). У кінці дослідження рівень АЛТ нормалізувався ( $\leq 35$  ОД/л) у 24,5 % пацієнтів, які отримували ВД-УДХК, і у 4,8 % пацієнтів, які отримували плацебо ( $p = 0,003$ ). Обидва результати не враховували маси тіла під час дослідження. ВД-УДХК значно знизили рівень сироваткового маркера фіброзу за результатами FibroTest ( $p < 0,001$ ) порівняно з плацебо. ВД-УДХК також значно поліпшили показники глікемії і резистентність до інсуліну. Проблеми з безпечністю в цій популяції не було.

Висновки. Терапія ВД-УДХК була безпечною. Препарат поліпшив рівень АЛТ, сироваткові маркери фіброзу, показники глікемії і резистентність до інсуліну.

V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti, Ph. Mathurin, C. Wartelle-Bladou,  
Ch. Renou, Ph. Sogni, M. Maynard, D. Larrey, L. Serfaty, D. Bonnefont-Rousselot,  
J.-Ph. Bastard, M. Riviere, J. Spenard

## A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis

Background & Aims: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a prevalent liver disease associated with increased morbidity and mortality. Ursodeoxycholic acid (UDCA) may have antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic properties and may reduce liver injury in NASH. To date, no studies have assessed the efficacy and safety of high-dose UDCA (HD-UDCA) in patients with NASH.

Methods. We conducted a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of HD-UDCA (28–35 mg/kg per day) in 126 patients with biopsy-proven NASH and elevated alanine aminotransferase (ALT) levels. The primary study end point was reduction in ALT levels from baseline in patients treated with HD-UDCA compared with placebo. Secondary study end points were the proportion of patients with ALT normalization, relative reduction in the scores of serum markers of fibrosis and hepatic inflammation, and safety and tolerability.

Results. HD-UDCA significantly reduced mean ALT levels 28.3% from baseline after 12 months compared with 1.6% with placebo ( $p < 0.001$ ). At the end of the trial, ALT levels normalized (635 IU/L) in 24.5% of patients treated with HD-UDCA and in 4.8% of patients who received placebo ( $p = 0.003$ ). Both results were not accounted for by changes in weight during the trial. HD-UDCA significantly reduced the FibroTest serum fibrosis marker ( $p < 0.001$ ) compared with placebo. HD-UDCA also significantly improved markers of glycemic control and insulin resistance. There were no safety issues in this population.

Conclusions. Treatment with HD-UDCA was safe, improved aminotransferase levels, serum fibrosis markers, and selected metabolic parameters. Studies with histologic end points are warranted.

---

### Контактна інформація

Vlad Ratziu

+33 142161049. E-mail: [vratziu@teaser.fr](mailto:vratziu@teaser.fr)