



Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии

Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова[✉], Е.В. Гончарова, Н.С. Мартиросян, И.А. Кузина

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В настоящее время растет интерес к одному из наиболее распространенных заболеваний в гепатологии – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Существуют данные, что примерно в 75% случаев НАЖБП протекает на фоне ожирения, дислипидемии или сахарного диабета 2-го типа (СД 2). На современном этапе продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между НАЖБП и СД 2. Одной из основных патогенетических причин развития СД 2 и НАЖБП является инсулинорезистентность. В то же время необходимо выделить роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестации и прогрессировании НАЖБП. Следовательно, подходы к лечению должны носить комплексный характер. Диетотерапия должна быть направлена на снижение калорийности пищи. Однако в реальной клинической практике врачи сталкиваются с низкой приверженностью надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, необходимым для снижения массы тела. В то же время применение пищевых волокон, входящих в состав препарата Мукофальк, способствует замедлению прохождения пищи по пищеварительному тракту, увеличивает период насыщения. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк). Принимая во внимание роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с базисной фармакотерапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений. Таким образом, всесторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 должен быть направлен не только на терапию, но и на профилактику ассоциированных метаболических нарушений.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, кишечная микробиота, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк, Мукофальк, Закофальк

Для цитирования: Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., Мартиросян Н.С., Кузина И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии. Терапевтический архив. 2022;94(10):1155–1162. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201921

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy

Nina A. Petunina, Milena E. Telnova[✉], Ekaterina V. Goncharova, Narine S. Martirosian, Irina A. Kuzina

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Currently, there is a growing interest in one of the most common diseases in hepatology – non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). There is evidence that approximately 75% of cases of NAFLD occur against the background of obesity, dyslipidemia or type 2 diabetes mellitus (T2DM). At the present stage, a persistent pathophysiological interaction between NAFLD and T2DM has been demonstrated. Insulin resistance is one of the main pathogenetic causes of the development of T2DM and NAFLD. At the same time, it is necessary to highlight the role of the intestinal microbiota and epigenome in the manifestation and progression of NAFLD. Therefore, treatment approaches should be comprehensive. Diet therapy should be aimed at calorie restriction. However, in real clinical practice, physicians face a low commitment to appropriate and long-term dietary recommendations necessary for weight loss. At the same time, use of dietary fibers, which are part of the preparation Mucofalk, helps to slow down the passage of food through the digestive tract, increase the saturation period. Use of a low-calorie diet with a significant fat restriction may increase the risk of gallstones. Ursodeoxycholic acid preparations (Ursosofalk) can be recommended for the prevention of cholelithiasis. Considering the role of intestinal microflora in the pathogenesis of NAFLD, it is necessary to correct dysbiotic changes as well as basic pharmacotherapy. Thus, a comprehensive approach to the management of patients with NAFLD and T2DM should be aimed not only at therapy, but also at the prevention of associated metabolic disorders.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, intestinal microbiota, ursodeoxycholic acid, Ursosofalk, Mucosofalk, Zacosofalk

For citation: Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV, Martirosian NS, Kuzina IA. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(10):1155–1162. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201921

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Тельнова Милена Эдуардовна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. Тел.: +7(916)169-30-40; e-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Петунина Нина Александровна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Гончарова Екатерина Валерьевна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7025-8427

[✉]Milena E. Telnova. E-mail: milena.telnova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8007-9721

Nina A. Petunina. ORCID: 0000-0001-9390-1200

Ekaterina V. Goncharova. ORCID: 0000-0001-7025-8427

Введение

В настоящее время накоплены данные, которые свидетельствуют не только о широкой распространенности, но и о тесной связи между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД 2).

Согласно современным клиническим рекомендациям НАЖБП представляет собой хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически доказанным стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой [1]. Распространенность НАЖБП составляет 20–25% в популяции, причем наблюдается устойчивая тенденция к неуклонному росту данного показателя [1].

В то же время, согласно данным атласа Международной федерации диабета, уже на 2021 г. заболеваемость СД составила 537 млн человек [2] и рост данной патологии продолжается. По результатам различных исследований, распространенность НАЖБП при СД 2 составляет от 70 до 100% [1].

Конечно, необходимо отметить общие патогенетические факторы, которые лежат в основе развития НАЖБП и СД 2. Так, одной из основных причин развития СД 2 и НАЖБП является инсулинорезистентность (ИР).

В соответствии с одной из современных концепций избыточное накопление свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) при НАЖБП приводит к повреждению сигнальных путей инсулина и развитию ИР, что в свою очередь ведет к постепенному нарушению секреции инсулина, а в дальнейшем и манифестации СД 2 [3, 4].

В то же время нередко встречаемая при ожирении активация симпатно-адреналовой системы усиливает липолиз в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Усиленный приток СЖК к печени и замедленное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большего количества липопротеинов очень низкой плотности [1, 5].

На основании накопленных данных к основным звеньям в цепочке патогенеза можно отнести и изменения профиля гормонов жировой ткани – регуляторов жирового обмена: адипонектина, грелина и др. [5].

В настоящее время не вызывает сомнений, что дисфункция и воспаление жировой ткани играют немаловажную роль в патогенезе НАЖБП, а новые данные свидетельствуют о том, что процессы, происходящие в тонкой кишке, также вовлечены в развитие патологического процесса [4].

Кишечная микрофлора опосредованно за счет проникновения липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток активирует через толл-подобный рецептор 4 (TLR4) неспецифический иммунный ответ, что в результате влечет за собой развитие воспаления и активацию продукции фиброзного матрикса [5].

Научные исследования последних десятилетий продемонстрировали значение наследственной предрасположенности к развитию неалкогольного стеатогепатита

(НАСГ) у пациентов с НАЖБП, а также к более стремительным темпам прогрессирования фиброза печени. Показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3) и белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, оксидативного стресса (например, циклооксигеназы-2) [4–6].

Известно, что существенным патофизиологическим механизмом служит состояние ИР периферических тканей – печени, жировой и мышечной. Так, ИР печени сопровождается снижением синтеза гликогена, активацией гликогенолиза и глюконеогенеза. Физиологическая реакция печени на гиперинсулинемию проявляется в снижении продукции глюкозы. В свою очередь в течение долгого времени ИР компенсируется нефизиологической гиперинсулинемией. С течением времени данный механизм истощается, что приводит к гиперпродукции глюкозы и в дальнейшем способствует развитию СД 2 [7]. Согласно статистическим данным [1] НАЖБП выявляется у 100% больных с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом (МС).

Выявлено, что фиброз печени развивается у 15–20% больных НАЖБП, стеатозом и может трансформироваться в цирроз, а при более длительном стаже заболевания или воздействии повреждающих факторов – в гепатоцеллюлярную карциному. В то же время проявления НАЖБП могут быть выявлены у 10–15% людей без клинических проявлений МС [1].

Безусловно, необходимо подчеркнуть клиническую значимость взаимосвязи двух патологий: СД 2 и НАЖБП. Так, эпидемиологические данные демонстрируют, что НАЖБП ассоциирована с увеличенным риском развития СД 2, однако лечение НАЖБП уменьшает риск развития СД 2.

Исследования показали, что СД 2 ухудшает течение НАЖБП и удваивает риск прогрессирования заболевания до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. И наоборот, НАЖБП вносит вклад в метаболическую декомпенсацию СД 2 [6].

Результаты современных исследований продемонстрировали то, что печень секретирует молекулы, способные оказывать воздействие на метаболизм глюкозы при НАЖБП. Вероятно, что белково-секреторная функция гепатоцитов при НАЖБП нарушается с развитием стеатоза, и продукция гепатокинов связана с развитием воспаления и ИР [8]. Гепатокины – это белки, которые оказывают воздействие на метаболический процесс при помощи аутокринного, паракринного и эндокринного сигналинга [7–9]. Следовательно, данные нарушения могут приводить к манифестации СД.

Представляет интерес фетуин-В как гепатокин, который обладает эндокринной функцией за пределами печени, неблагоприятно воздействующей на чувствительность к инсулину. Материалы исследования, в котором анализировались 168 гепатокинов, из которых 32 секретируются гепатоцитами, пораженными при НАЖБП, продемонстрировали повышение уровня фетуина-В у пациентов с НАЖБП и СД 2 [8–11]. Данные другого анализа показали, что гепатокин фетуин-В вызывает нарушение толерантности к глюкозе и повышен у пациентов с СД 2 с НАЖБП с фиброзом [8].

Мартirosян Нарине Степановна – канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Кузина Ирина Александровна – ассистент каф. эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского. ORCID: 0000-0001-7923-4894

Narine S. Martirosian. ORCID: 0000-0002-0202-1257

Irina A. Kuzina. ORCID: 0000-0001-7923-4894

заболеваний. В случае развития НАЖБП на фоне ожирения и СД 2 наиболее эффективным признано постепенное снижение массы тела вследствие модификации образа жизни (гипокалорийной диеты и умеренных физических нагрузок). Пациентам с НАЖБП противопоказаны полностью вегетарианский рацион, низкоуглеводные диеты и голодание.

Известно, что для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП необходимо снижение массы тела не менее чем на 5% от первоначальных параметров. В то же время для устранения воспалительных и некротических изменений в печени при стеатогепатите потребуются снизить массу тела не менее чем на 10% от исходных показателей [1].

Очевидно, что диетические рекомендации должны быть направлены на уменьшение калорийности пищи. Однако в реальной клинической практике нередко можно встретиться с такой проблемой, как низкая приверженность надлежащим и долгосрочным диетическим рекомендациям, которые способствуют снижению массы тела. Поэтому в последнее время уделяется значительное внимание вопросу повышения переносимости диет, поскольку диетотерапия эффективна только тогда, когда пациент может соблюдать диетические рекомендации длительно, а в идеале следовать диете постоянно. Важно отметить, что рекомендуется ежедневно в пищевом рационе употреблять продукты, содержащие клетчатку. Так, введение в рацион пищевых волокон способствует достижению чувства насыщения у пациентов при меньшей общей суточной калорийности пищи. Исследования показали, что при использовании в рационе пищевых волокон отмечено повышение комплаентности при соблюдении ограничительных диет [16, 17].

Существуют разные классы пищевых волокон, которые значимо отличаются друг от друга по своим физико-химическим и физиологическим свойствам.

Псиллиум представляет собой производное шелухи оболочек семян подорожника овального (*Plantago ovate*), однолетнего травянистого лекарственного растения, широко культивируемого в тропических регионах мира, относящееся к категории водорастворимых, высоковязких гель-образующих и частично ферментируемых пищевых волокон. Заслуживает внимание то, что псиллиум обладает высокой способностью связывать воду: 1 г псиллиума связывает 40 мл воды [17].

Частичная ферментируемость псиллиума способствует уменьшению проблем с желудочно-кишечным трактом, таких как абдоминальная боль, вздутие и чувство распирания. Примечательно, что в Российской Федерации псиллиум представлен в виде лекарственного препарата Мукофальк («Доктор Фальк Фарма», Германия). В ряде работ продемонстрировано, что псиллиум при ожирении действует комплексно: пищевые волокна, входящие в состав препарата, способствуют замедлению прохождения пищи по пищеварительному тракту, удлиняют состояние насыщения [16, 17].

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, и сырье псиллиума, которое используется для его производства, проходит строгий фармацевтический контроль качества. Часто сырье псиллиума в составе биологически активных добавок не отвечает стандартам качества фармацевтического производства и не может быть использовано для производства Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется только качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля Евросоюза. Это особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане



Рис. 2. Способы применения препарата Мукофальк.

Fig. 2. Methods of Using Mukofalk Drug.

зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов. Способы применения препарата Мукофальк представлены на рис. 2.

Доказано, что при клинически значимом снижении массы тела, а также нормализации или тенденции к устойчивости параметров углеводного обмена отмечена положительная динамика клинических и лабораторных показателей, снижение индекса гистологической активности, степени фиброза печени [1].

Основная цель патогенетической терапии должна быть направлена на уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений [1, 6].

С учетом накопленных доказательств о ведущей роли ИР в этиопатогенезе НАЖБП и СД 2 патогенетически обоснованным представляется применение инсулиносенситайзеров – лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы) [1, 4, 5].

Основной механизм действия бигуанидов (метформин) заключается в повышении чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину за счет активации в них цАМФ-киназы, а следовательно, подавлении глюконеогенеза и повышении утилизации глюкозы мышечной тканью. Помимо воздействия на углеводный обмен метформин обладает способностью приводить к снижению аккумуляции ТГ в печени и уменьшению ассоциированного с ожирением хронического воспаления в жировой ткани [18, 19].

Тиазолидиндионы (пиоглитазон) показаны для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, но безопасность и эффективность данного препарата при длительной терапии не доказана [1, 5], так как долгосрочное применение пиоглитазона может способствовать возникновению широкого спектра побочных эффектов. Пиоглитазон – селективный агонист γ -рецепторов (PPAR- γ), обнаруживаемых в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR- γ модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов. Пиоглитазон снижает ИР в периферических тканях и в печени, способствует уменьшению продукции глюкозы в печени [1, 5].

Необходимо отметить, что препараты из группы инсулиносенситайзеров не рекомендуется назначать в отсутствие установленных нарушений углеводного обмена (предиабета и СД) [20].

В то же время известно, что витамин Е (токоферол) в дозе 800 мг/сут оказывает положительное влияние на цитолиз, стеатоз и воспаление. Согласно современным рекомендациям назначение витамина Е (токоферола) обосновано при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ

и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в цирроз печени [1].

Следует учитывать и роль агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1). Так, арГПП-1 применяются в первую очередь у пациентов с СД 2 с избыточной массой тела и ожирением в качестве сахароснижающих препаратов.

Установлено, что использование арГПП-1 задерживает опорожнение желудка, что ускоряет возникновение чувства насыщения и способствует снижению постпрандиальных колебаний глюкозы плазмы [21].

По имеющимся данным, арГПП-1 продемонстрировали эффективность у пациентов с НАЖБП в том числе и без СД в отношении снижения массы тела, а также содержания жира в печени и активности печеночных трансаминаз, уменьшения печеночной плотности [5, 21, 22].

В последние годы появились данные о том, у пациентов с СД 2 на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (ипраглифлозина) уменьшаются печеночный стеатоз и воспаление [23, 24].

В то же время, учитывая роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с представленной ранее базисной терапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений.

Представляют интерес данные исследований, которые продемонстрировали снижение численности и разнообразия бутират-продуцирующих бактерий у пациентов с СД и ожирением по сравнению со здоровыми. Кроме того, снижение данного вида бактерий выявлено у пациентов с предиабетом, что свидетельствует, по-видимому, о том, что дефицит бутират-продуцентов является одним из предикторов заболевания [25]. Бутират-продуцирующими бактериями нормальной микрофлоры толстой кишки являются грамположительные анаэробы, среди которых наибольшее значение имеют *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium rectale/Roseburia*, поскольку составляют 5–10% общего пула микробиоты. Эффекты бутират-продуцирующих бактерий реализуются через синтез бутирата, являющегося естественным метаболитом кишечной микрофлоры. Важным физиологическим эффектом масляной кислоты является регуляция барьерной функции кишечника и восстановление нормальной кишечной проницаемости.

Так, действие масляной кислоты в отношении ожирения и ассоциированных с ним нарушений реализуется через физиологическое восстановление кишечной проницаемости, увеличение секреции кишечных инкретинов, снижение системного воспаления, повышение чувства насыщения, повышение чувствительности печени к инсулину и снижение стеатоза, снижение ИР и др. [26].

В качестве средства, восполняющего дефицит бутирата, можно использовать Закофальк, имеющий стандартизованную дозу масляной кислоты и инулина, а также систему доставки действующих веществ к точке приложения, а именно в толстую кишку. Добавление Закофалька (компания «Доктор Фальк Фарма») по 1 таблетке 3–4 раза в день к сахароснижающим препаратам может способствовать нормализации кишечной проницаемости.

Закофальк содержит 250 мг готового бутирата и 250 мг пищевого волокна инулина. Выявлено, что на фоне приема Закофалька возможно снижение аппетита (повышение концентрации бутирата в кишечнике приводит к активации синтеза анорексигенных гормонов и увеличению ГПП-1, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, пептида YY в плазме крови, непосредственно увеличи-

вающих чувство сытости). Так, по данным исследования продемонстрировано, что на фоне совместного приема бутирата и инулина у пациентов с СД 2 отмечено клинически значимое уменьшение окружности талии и соотношения окружности талии к бедрам по сравнению с группой, которая получала плацебо. Продemonстрировано достоверное снижение глюкозы плазмы натощак (ГПН) и значительное повышение уровня ГПП-1 в группе пациентов, которые принимали бутират в комбинации с инулином [27].

Следует отметить, что при применении низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров значительно возрастает риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни возможно применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Данные клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали следующие эффекты УДХК: гепатопротективный, антихолестатический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, цитопротективный, антифибротический, антиоксидантный, апоптознормализующий, литолитический и антиканцерогенный [28–31].

Представляют интерес данные систематического обзора и метаанализа клинических исследований, которые опубликованы в 2018 г. [32]. Показан эффект УДХК, применяемой в различных дозах продолжительностью от 6 нед до 2 лет, на гликемические параметры.

Метаанализ 7 исследований с применением 8 групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня ГПН после терапии (-3,30 ммоль/л, 95% доверительный интервал – ДИ -6,36--0,24, $p=0,034$; $I^2=28,95\%$).

Метаанализ 2 групп лечения продемонстрировал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина – HbA_{1c} (-0,41%, 95% ДИ -0,81--0,01, $p=0,042$; $I^2=0\%$). Также метаанализ 4 групп лечения выявил существенное уменьшение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81--0,19, $p=0,025$; $I^2=67,90\%$). Результаты данного метаанализа продемонстрировали, что УДХК значительно снижает концентрацию ГПН, HbA_{1c} и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы [32].

Необходимо отметить, что у пациентов с НАЖБП прием УДХК способствует уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени.

Установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии [6].

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК [33]. Результаты других исследований продемонстрировали, что у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, по некоторым данным, фиброза печени. Вместе с тем УДХК способствует нормализации обмена липидов, уменьшает ИР, что, в свою очередь, направлено на уменьшение толщины комплекса интима–медиа [6, 34, 35].

Данные другого исследования продемонстрировали, что комбинация УДХК и ситаглиптина вызывает более выраженное снижение HbA_{1c} , чем монотерапия УДХК или ситаглиптином.

В исследовании включены пациенты с СД 2 ($HbA_{1c} \geq 7,0\%$) и хронической болезнью печени (НАЖБП). Первая группа исходно получала только УДХК в дозе 900 мг в течение 12 нед с последующим дополнительным включением в терапию ситаглиптина в дозе 50 мг на 12 нед (UDCA-first

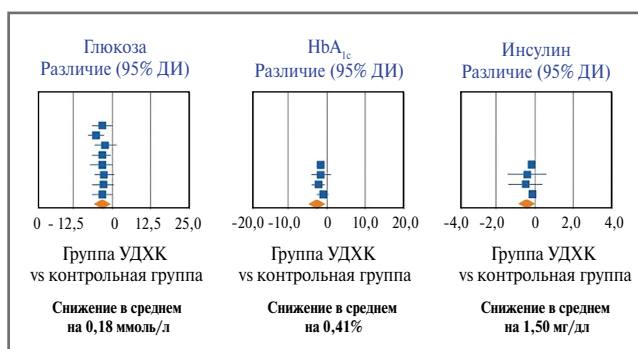


Рис. 3. Воздействие УДХК на углеводный обмен.

Fig. 3. Carbon dioxide exchange effects of ursodoxocholic acid.

group). Вторая группа сначала получала монотерапию ситаглиптином в дозе 50 мг в течение 12 нед с последующим включением УДХК в дозе 900 мг на 12 нед. Исходные характеристики схожи между группами, получавшими сначала УДХК, и ситаглиптин. Продemonстрировано снижение уровня HbA_{1c} (с 7,0±0,3% до 6,4±0,5%; $p=0,01$) в 1-й группе, где пациенты принимали только УДХК. Уровень HbA_{1c} еще больше снизился после добавления ситаглиптина (с 6,4±0,5% до 6,0±0,4%; $p<0,01$). Выводы исследования: прием УДХК в монотерапии уже приводил к статистически достоверному снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 0,6%. Соответственно, комбинация УДХК и ситаглиптина приводит к более выраженному снижению уровня HbA_{1c} [36].

Согласно современным рекомендациям УДХК может быть применена при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени [1].

Доказана эффективность УДХК в лечении НАЖБП, в частности НАСГ [1]. Важно отметить, что УДХК в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 нед приводит к достоверному снижению активности печеночных трансаминаз [37].

Так, материалы метаанализа продемонстрировали не только безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2, но и тенденцию к снижению HbA_{1c} на 0,5% за счет лечения НАСГ (рис. 3) [32].

Согласно данным представленного исследования выявлены дополнительные эффекты высоких доз УДХК (дозировка 25–30 мг/кг) при НАСГ. Продemonстрировано улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 и нарушении толерантности к глюкозе (рис. 4) [38].

Сочетание НАЖБП и СД 2 обусловлено множеством сходных по типу патогенетических механизмов. Учитывая представленные данные, патогенетически обоснованным является применение препаратов УДХК в комплексной терапии СД 2 и ожирения.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлено достаточное количество препаратов УДХК. Референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России является препарат Урсофальк.

Урсофальк выпускается в 2 формах: капсулы по 250 мг и таблетки по 500 мг. При назначении высоких доз удобно применение в виде таблеток – 500 мг.

Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8–10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1–3 мес. При

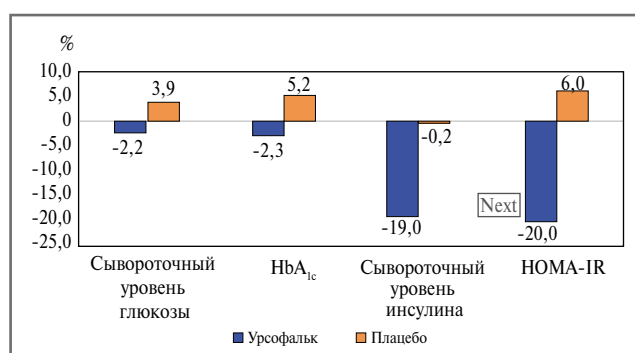


Рис. 4. Действие высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у пациентов с НАСГ.

Fig. 4. Action of high doses of ursodoxocholic acid (25–30 mg/kg) on carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis.

НАСГ УДХК (Урсофальк) назначается в дозе 10–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6–12 мес и более.

Заключение

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что плеоморфность НАЖБП проявляется многообразием сопутствующих патофизиологических состояний [5], коморбидность предписывает комплексный подход к лечению пациентов с применением арсенала лекарственных средств, одновременно учитывающих все патогенетические звенья заболеваний.

Таким образом, всесторонний подход к ведению пациентов с применением комбинации УДХК и препаратов, способствующих модификации пищевого поведения, стабилизации нормальной микрофлоры кишечника, демонстрирует эффективность не только для лечения, но и для профилактики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и СД 2. В то же время данная тактика лечения позволяет улучшить и качество жизни больных с полиморбидными заболеваниями.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 ГПН – глюкоза плазмы натощак
 ДИ – доверительный интервал
 ИР – инсулинорезистентность
 МС – метаболический синдром
 НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

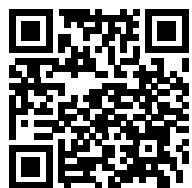
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
 СД – сахарный диабет
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СЖК – свободные жирные кислоты
 ТГ – триглицериды
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 HbA_{1c} – гликозилированный гемоглобин

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 10(th) edition. Available at: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/> Accessed: 03.10.2022.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):59-65 [Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, et al. Diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease: The verges of contingency. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(2):59-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201789259-65
- Основы гепатологии. Под ред. А.О. Буеверова. М.: Издательский дом «АВБ-пресс», 2022; с. 213-25 [Osnovy gepatologii. Pod red. AO Bueverova. Moscow: Izdatel'skii dom "ABV-press", 2022; p. 213-25 (in Russian)].
- Буеверов А.О., Рощина К.М., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(6):32-8 [Bueverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(6):32-8 (in Russian)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Гепатология*. 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;2:24-42 (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ*. 2001;2:56-8 [Butrova SA. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2001;2:56-8 (in Russian)].
- Lonardo A, Lugari S, Ballestri S, et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol*. 2019;56(4):385-96. DOI:10.1007/s00592-018-1266-0
- Мишина Е.Е., Майоров А.Ю., Богомолов П.О., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет*. 2017;20(5):335-43 [Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes Mellitus*. 2017;20(5):335-43 (in Russian)]. DOI:10.14341/DM9372
- Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance. *Endocr Rev*. 2019;40(5):1367-93. DOI:10.1210/er.2019-00034
- Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B Is a Secreted Hepatocyte Factor Linking Steatosis to Impaired Glucose Metabolism. *Cell Metab*. 2015;22(6):1078-89. DOI:10.1016/j.cmet.2015.09.023
- Кайбышева В.О., Жарова М.Е., Филимендикова К.Ю., Никонов Е.Л. Микробиом человека: возрастные изменения и функции. *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):42-55 [Kaibysheva VO, Zhavorova ME, Filimendikova KYu, Nikonov EL. Human Microbiome: age-related changes and functions. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(2):42-55 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro2020902142
- Jamaludin M, Nazratun NAH, Zariyantey AH, Budin SB. Mechanisms of Diabetes-Induced Liver Damage. The role of oxidative stress and inflammation. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2016;16(2):e132-41. DOI:10.18295/squmj.2016.16.02.002
- Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: non-invasive tests are enough. *Liver Int*. 2018;38(Suppl. 1):67-70. DOI:10.1111/liv.13658
- Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1356-64. DOI:10.3126/jpn.v61i11.15679
- Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Ожирение: диагностика, подходы к лечению. Учебное пособие. М.: Издательство Сеченовского Университета, 2019; с. 43-52 [Petunina NA, Tel'nova ME. Ozhirenie: diagnostika, podkhody k lecheniiu. Uchebnoe posobie. Moscow: Izdatel'stvo Sechenovskogo Universiteta, 2019; p. 43-52 (in Russian)].
- Онучина Е.В. Новый взгляд на пищевые волокна при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2018;90(4):85-90 [Onuchina EV. A new look at dietary fibers in metabolic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2018;90(4):85-90 (in Russian)]. DOI:10.26442/terarkh201890485-90
- Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):313-9 [Kiseleva EV, Demidova TY. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the problem of conjunction and phasing. *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):313-9 [(in Russian)]. DOI:10.14341/omet12758
- Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2863. DOI:10.3390/ijms19102863
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):317-32. DOI:10.1111/dom.12596
- Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
- Ohki T, Isogawa A, Toda N, Tagawa K. Effectiveness of ipragliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, as a second-line treatment for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus who do not respond to incretin-based therapies including glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Clin Drug Investig*. 2016;36(4):313-9. DOI:10.1007/s40261-016-0383-1
- Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver

- disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2020;11(1):22. DOI:10.3390/metabo11010022
25. Hartstra A, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights Into the Role of the Microbiome in Obesity and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:159-65. DOI:10.2337/dc14-0769
26. Coppola S, Avagliano C, Calignano A, Berni Canani R. The Protective Role of Butyrate against Obesity and Obesity-Related Diseases. *Molecules*. 2021;26:682. DOI:10.3390/molecules26030682
27. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res*. 2017;49(11):886-91. DOI:10.1055/s-0043-119089
28. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. *Трудный пациент*. 2015;10-11:37-43 [Zvenigorodskaya LA. Non-alcoholic fatty liver disease: the evolution of ideas, pathogenetic accents, approaches to therapy. *Trudny Patsient*. 2015;10-11:37-43 [(in Russian)].
29. Казюлин А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *Русский медицинский журнал*. 2017;17:1248-57 [Kazyulin AN. The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;17:1248-57 [(in Russian)].
30. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003;5(6):318-22 [Nadinskaya MYu. The study of the use of ursodeoxycholic acid in hepatology from the perspective of medicine based on scientific evidence. *Consilium Medicum*. 2003;5(6):318-22 [(in Russian)].
31. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодезоксихолевая кислота: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2017;15:112-6 [Makhov VM, Ugryumova LN, Balakhonov AA, Mamieva ZA. Ursodeoxycholic acid: a view of the therapist. *Meditsinskiy sovet*. 2017;15:112-6 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-112-116
32. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and metaanalysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
33. Liu J, Lu H, Lu YF, et al. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures. *Toxicol Sci*. 2014;141:538-46. DOI:10.1093/toxsci/kfu151
34. Ozel Coskin BD, Yucesov M, Gursoy S, et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(2):142-9. DOI:10.1097/MEG.0000000000000264
35. Mueller M, Thorrel A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptorantagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398-404. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.034
36. Shima KR, Ota T, Kato KI, et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diab Res Care*. 2018;6. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
37. Wu Z, Xie Y, Morrison RF, et al. PPARγ induces the Insulin-dependent Glucose Transporter GLUT4 in the absence of C/EBPα during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes. *J Clin Invest*. 2017;127:22-32. DOI:10.1172/JCI1244
38. Ratziu V, de Leding hen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.10.2022



OMNIDOCTOR.RU