

Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты

М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, В.Д. Луньков, Е.О. Люсина, В.Н. Зозуля, В.И. Лешченко

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

Аннотация

В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению ассоциации между неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и кардиометаболическими осложнениями: артериальной гипертензией и компонентами метаболического синдрома. Проведен обзор современной фармакотерапии НАЖБП. Особое внимание уделено месту урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность.

Для цитирования: Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (2): 109–117. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122

Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy

M.V. Maevskaya, V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, V.D. Lunkov, E.O. Liusina, V.N. Zozula, V.I. Leshchenko

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article presents an update of the role of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in cardiometabolic diseases and events: arterial hypertension and components of the metabolic syndrome. A review of NAFLD modern pharmacotherapy has been conducted. Particular attention is paid to the place of ursodeoxycholic acid in the complex treatment of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid, arterial hypertension, insulin resistance.

For citation: Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (2): 109–117. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
Аpo1 – аполипопротеин А1
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ЕМА – Европейское медицинское агентство
ИКК – индекс коронарного кальция
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОШ – отношение шансов
СД1 – сахарный диабет 1-го типа
СД2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ТКИМ – толщина комплекса «интима-медиа»
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – фактор риска
ХС – холестерин
FXR – фарнезоидный X-рецептор

В последние годы неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) заняла основное место в структуре как неинфекционных заболеваний печени, так и заболеваний печени в целом [1]. Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. Согласно этим результатам, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляла 27%, при этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание в цирротической стадии, у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит. Наиболее распространенными факторами риска (ФР) в популяции НАЖБП оказались дислипидемия (2-го типа по Фредриксону) – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия (АГ) – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8% [2]. По результатам проспективного

популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранных случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень», распространенность НАЖБП составила 7,4% ($n=352$) и заняла первое место в структуре выявленных скрининговыми методами заболеваний печени. Анализ ФР развития НАЖБП в обычной популяции (жители крупного промышленного города) показал аналогичные исследованиям DIREG результаты: это ожирение и гиперхолестеринемия [3].

НАЖБП привлекает к себе столь пристальное внимание вследствие большого негативного потенциала, который несет в себе при анализе долгосрочного жизненного прогноза пациента. В первую очередь этот негативный потенциал связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных и нефатальных осложнений, т. е.

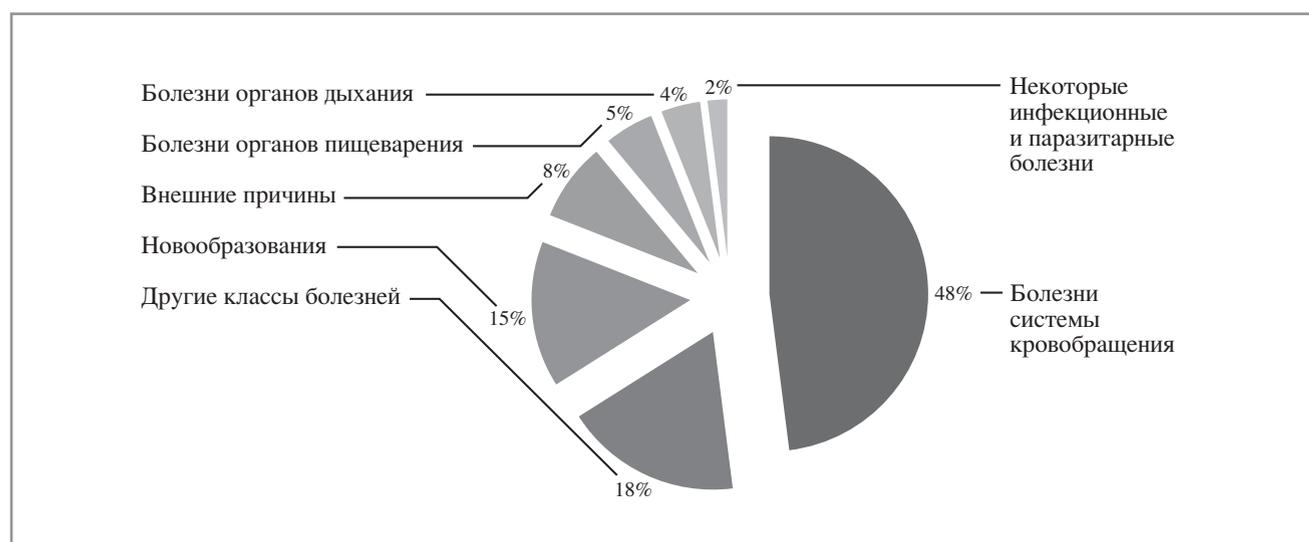


Рис. 1. Основные причины смерти россиян за период января – июля 2017 г. [5].

Всего в указанный период умерло 1 107 443 россиянина. Болезни системы кровообращения продолжают оставаться основной причиной смертности в РФ.

пациент либо погибает, либо становится временно/постоянно нетрудоспособным [4]. Несмотря на большие достижения Министерства здравоохранения РФ в области снижения смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, они оставались основной причиной смерти россиян в 2017 г. [5] (рис. 1).

НАЖБП остается не решенной до конца проблемой как в мире, так и в нашей стране, но при этом ее вклад в развитие сердечно-сосудистых заболеваний может рассматриваться как модифицируемый ФР, своевременное устранение которого может уменьшить финансовую нагрузку на здравоохранение.

Последние данные по поводу связи НАЖБП с заболеваниями сердечно-сосудистой системы представлены в обзоре, который опубликован в 2018 г. А. Lonardo и соавт. [4]. Традиционно НАЖБП считалась следствием метаболического синдрома. Однако в настоящее время появились доказательства того, что эта ассоциация не столь проста, имеет комплексную природу и двунаправленное влияние. Так, НАЖБП может как предшествовать, так и способствовать прогрессированию сахарного диабета 2-го типа (СД2), АГ и атеросклероза.

Около 50% пациентов с АГ имеют НАЖБП. Ряд исследований показывают строгую ассоциацию между НАЖБП и уровнем артериального давления (АД) как у гипертоников, так и у лиц с нормальным АД, показана связь НАЖБП с плотностью стенки артериальных сосудов, субклиническим ремоделированием и дисфункцией миокарда, посте-

пенным развитием хронической болезни почек, ретинопатии, хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистой патологии.

В проспективном исследовании, выполненном в Германии, с включением 3200 взрослых с периодом наблюдения более 5 лет, где для диагностики НАЖБП использовали абдоминальный ультразвук и исследование печеночных тестов, показана ассоциация НАЖБП с АГ. В исследование K.S. Sung и соавт. [6] включено 11 448 пациентов без АГ, которые обследованы на момент начала и через 5 лет наблюдения. Состояние печени на предмет **стеатоза** по принципу «есть» или «нет» анализировалось согласно ультразвуковым критериям на момент включения и через 5 лет наблюдения. Относительный риск развития АГ изучался в данной когорте в сравнении с лицами без стеатоза на момент включения и через 5 лет наблюдения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что АГ развилась у 911 пациентов к концу периода наблюдения, стеатоз печени – у 1418 пациентов, разрешился стеатоз печени к концу периода наблюдения у 684 пациентов. Развитие стеатоза печени ассоциировалось с появлением АГ, что коррелировало с другими ФР. Напротив, при разрешении стеатоза печени к концу наблюдения риск АГ аналогичен контрольной группе [отношение шансов (ОШ) 1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,90–1,63; $p=0,21$]. Авторы делают заключение о том, что развитие стеатоза печени ассоциируется с появлением АГ. Предполагаемые механизмы, которые лежат в основе этого феномена, могут быть связаны с влиянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7], специфическими генетическими полиморфизмами генов ангиотензиногена, рецепторов 1-го типа ангиотензина II. Инсулинорезистентность (ИР) и хроническое воспаление при НАЖБП могут приводить к АГ через индукцию ядерного фактора каппа В (NF-κB) и активацию симпатической нервной системы. При этом следует отметить, что помимо этих механизмов НАЖБП сама по себе способствует развитию АГ [8].

Сведения об авторах:

Ивашкин Владимир Трофимович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней

Ивашкин Константин Владимирович – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней

Луньков Валерий Дмитриевич – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней; ORCID: 0000-0002-9562-796X

Лясина Екатерина Олеговна – м.н.с. НИО инновационной терапии

Зозуля Виктор Никифорович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Лещенко Валентина Ивановна – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней

Контактная информация:

Маевская Марина Викторовна – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней; тел: +7(903)779-44-03; e-mail: mvmaevskaya@me.com; ORCID: 0000-0001-8913-140X

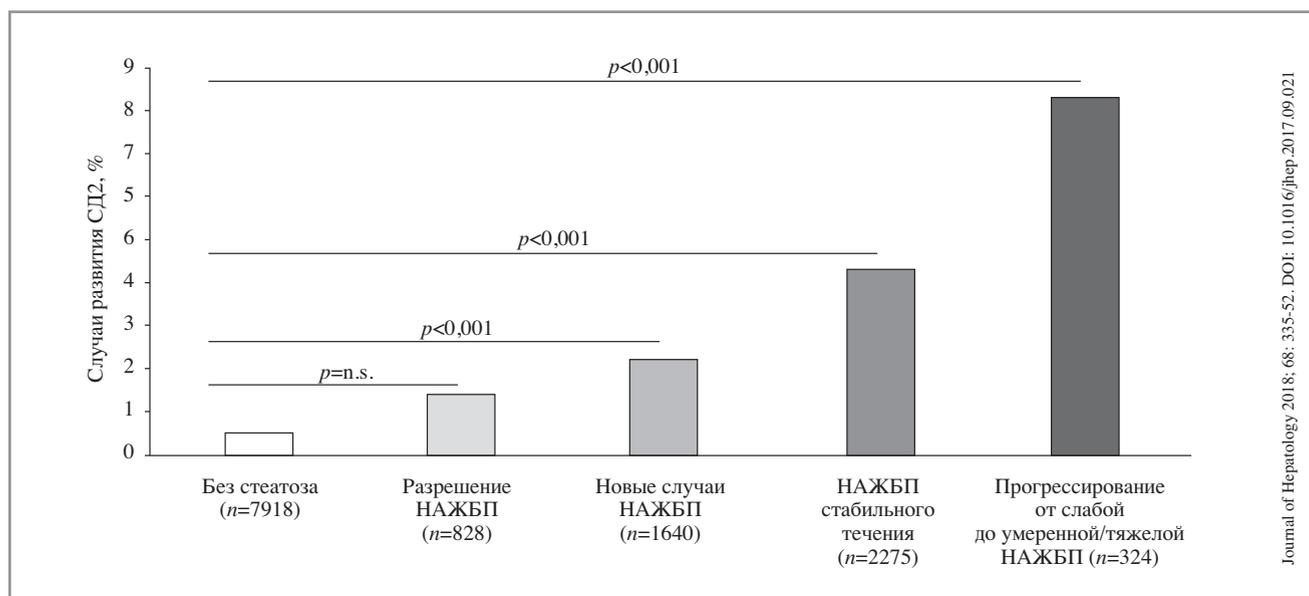


Рис. 2. Изменения в течении НАЖБП согласно данным УЗИ печени за 5-летний период и риск развития СД2.

Изменения в степени выраженности стеатоза печени по результатам проведения повторной ультразвукографии в исследуемый период времени демонстрируют достоверный риск развития СД ($p < 0,001$, когда сравнения проводятся с пациентами без стеатоза печени). Информация адаптирована из работы К.С. Sung и соавт. [16].

По результатам проведенных исследований можно сделать вывод об ассоциации НАЖБП на стадии как стеатоза, так и стеатогепатита, выраженного фиброза с развитием АГ. Связь НАЖБП с АГ – двунаправленная, т. е. сама по себе АГ – ФР развития НАЖБП, в свою очередь НАЖБП – ФР развития АГ.

Существует более 20 наблюдательных когортных исследований, которые прослеживают связь между НАЖБП (диагностированную преимущественно методом ультразвукового исследования – УЗИ) и риском развития СД2 [9]. Частота НАЖБП намного выше среди больных СД2, чем в общей популяции: она составляет 45–75% по результатам крупных исследований на внутригоспитальных пациентах и 30–70% по результатам популяционных исследований. Так, например, данные Valpolicella Heart Diabetes Study с включением 3000 итальянских амбулаторных пациентов с СД2 показали, что НАЖБП по результатам УЗИ у них встречается в 69,5% случаев [10]. Применение биопсии печени для подтверждения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) дало основания говорить о следующей распространенности НАСГ и выраженного фиброза: 69 и 41% соответственно [11]. Похожие результаты получены в другом исследовании с включением пациентов с ожирением и СД2 и нормальными уровнями сывороточных трансаминаз [12], где частота гистологически подтвержденного НАСГ составила 56%. Известное Фраммингемское исследование показало, что его участники с СД2 имели более высокий риск развития НАЖБП в сравнении с лицами без диабета (ОШ=4,15; 95% ДИ 1,2–14,5). Важно отметить, что при сахарном диабете 1-го типа (СД1) у взрослых прослеживается аналогичная закономерность неблагоприятного влияния НАЖБП и других компонентов метаболического синдрома на течение заболевания. По данным УЗИ, признаки стеатоза у этих пациентов встречаются в 30–40% случаев. Продольное когортное исследование в Великобритании пациентов с СД2 и СД1, которым выполнялась биопсия печени, показало, что пациенты с СД1 имеют сопоставимый с пациентами с СД2 риск развития цирроза печени и портальной гипертензии [13].

С другой стороны, недавний метаанализ, объединивший почти 117 тыс. пациентов без диабета из 20 наблюдательных исследований, показал, что как отклонения в печеночных тестах, так и данные ультразвукографии в пользу НАЖБП ассоциируются почти с двукратным увеличением риска развития СД2 в течение в среднем 5 лет [9]. Большое практическое значение имеет результат тайваньских исследователей [14], которые наблюдали 133 тыс. лиц без СД, прошедших несколько профилактических обследований в период с 1996 по 2014 г. Если у них при УЗИ выявлялись признаки стеатоза (НАЖБП), то это сопряжено с двукратным повышением риска развития СД2 вне зависимости от традиционных ФР (пол, возраст, ожирение, наследственность по СД и др.). Степень выраженности фиброза, оцениваемая по NFS (NAFLD Fibrosis Score) также увеличивает риск развития СД2: для пациентов с фиброзом 3–4-й стадии он выше, чем для пациентов с фиброзом 0–2-й стадии.

Интересно, что сам по себе стеатоз, оцениваемый по шкале Fat score, служит независимым ФР развития СД2 [15]. А вот уменьшение или разрешение стеатоза печени и других проявлений НАЖБП снижает риск развития СД2 [16, 17], что проиллюстрировано на рис. 2.

В заключение следует отметить, что большое количество исследований четко показывают ассоциацию НАЖБП, в том числе стадию стеатоза, с удвоением риска развития СД2 независимо от избыточной массы тела / ожирения и других традиционных ФР развития этого заболевания. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД2. Происходит это преимущественно через ИР. При стеатозе в печени накапливаются триглицериды (ТГ), которые не влияют напрямую на действие инсулина. При этом совсем другую роль играют печеночные церамиды (подкласс мембранных липидных молекул – сфинголипиды, участвующие в клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе) и диацилглицеролы (липидные сигнальные молекулы), которые представляют собой наиболее изученные медиаторы развития липид-индуцированной ИР. В эксперименте показано, что избыточное содержание диацилглицеролов

активирует протеинкиназу С и нарушает активацию тирозинкиназы инсулинового рецептора.

Соответственно, пациенты из группы высокого риска развития СД2 требуют систематического профилактического обследования с изучением уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, выполнением теста толерантности к глюкозе. Меры, направленные на профилактику и лечение НАЖБП, включая стадию стеатоза печени, снижают риск развития АГ и СД не только 2-го, но и 1-го типа.

Как правило, в основе развития НАЖБП лежат многочисленные этиологические факторы: ожирение (преимущественно – абдоминальный тип), атерогенная дислипидемия (дислипидемия 2-го типа по Фридериксону) и т. д. Все вместе они повышают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, соответственно, не вызывает удивления тот факт, что пациенты с НАЖБП погибают преимущественно от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

В основе этого эффекта лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии (стеатоза) и воспаления (стеатогепатита) вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов; кроме того, генетическая предрасположенность к атеросклерозу также имеет важное значение. Недавний метаанализ с включением почти 34 тыс. пациентов из 16 наблюдательных когортных исследований показал, что НАЖБП (диагностированная визуальными методами или гистологически) ассоциируется с почти 65% увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение почти 7 лет наблюдения. Этот риск увеличивается в последующем с утяжелением течения НАЖБП, т. е. развитием и прогрессированием фиброза [18].

Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция (ИКК) и толщины комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных ФР и ИР. R. Pais и соавт. [19] выполнили исследование, которое состояло из двух частей: поперечной (кросс-секционной, т. е. выполненной в один временной промежуток) и продольной (лонгитюдинальной, т. е. выполненной в течение определенного отрезка времени). В поперечную часть исследования включили 5671 пациента, которым выполнялось профилактическое обследование сердечно-сосудистой системы и печени. Выявленный у них стеатоз печени ассоциировался с риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы вне зависимости от таких традиционных факторов, как возраст, пол, курение, АГ, СД и С-реактивный белок. Риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы определялся ТКИМ сонной артерии, этот параметр – доказанный предиктор инфаркта миокарда и инсульта: увеличение ТКИМ на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 10–15% и риск развития инсульта на 13–18%. Повторное обследование 1872 пациентов в среднем через 8 лет (продольная часть исследования) показало, что развитие стеатоза печени ассоциировалось со значительно большим утолщением ТКИМ, а обнаруженный на момент начала исследования стеатоз печени стал предиктором формирования каротидной атеросклеротической бляшки после корректировки с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Все эти данные позволяют сделать обоснованное предположение, что стеатоз печени вносит существенный вклад в процесс атерогенеза.

Таким образом, можно сделать ряд выводов.

1. НАЖБП – это заболевание, которое не только характеризуется прогрессирующим повреждением печени, но и связано с развитием основных внепеченочных осложне-

ний, среди которых сердечно-сосудистые осложнения вносят основной вклад в смертность населения.

2. АГ и СД2 – ФР прогрессии НАЖБП.

3. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП является в одно и то же время и причиной, и следствием развития метаболического синдрома и его отдельных компонентов: существует четкая доказанная ассоциация между НАЖБП/НАСГ и АГ, СД2 и атеросклерозом/сердечно-сосудистыми осложнениями.

4. НАЖБП способствует прогрессированию АГ, СД2 и сердечно-сосудистых осложнений как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита и выраженного фиброза. Более тяжелое течение НАЖБП ассоциировано с более серьезным риском кардиометаболических осложнений.

5. Клинически значимая ассоциация НАЖБП с кардиометаболическими осложнениями делает необходимым тщательное обследование таких пациентов с целью ранней диагностики и профилактики АГ, СД и атеросклероза.

Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП должно преследовать две основные цели:

- 1) профилактика прогрессирования заболевания печени;
- 2) профилактика кардиометаболических осложнений.

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, существуют сложности в выборе оптимального фармакологического лечения. Причина, в первую очередь, заключается в том, что это мультифакторное заболевание, а пациент с НАЖБП – это коморбидный пациент. Согласно международным рекомендациям (EASL, AASLD), в клиническую практику лечения НАЖБП рекомендовано включать витамин Е, который назначается только пациентам с НАСГ без СД и без цирроза печени. Эти рекомендации базируются на результатах плацебо-контролируемого исследования PIVENS, в котором у пациентов с НАСГ на фоне приема витамина Е в дозе 800 ед/сут в течение 96 нед наблюдалось улучшение следующих показателей: стеатоз ($p=0,005$), воспаление ($p=0,02$), баллонная дистрофия ($p=0,01$) и, соответственно, разрешение НАСГ (43% в группе лечения и 19% в группе контроля). Однако не отмечено уменьшения фиброза. Важным аспектом данного исследования послужил анализ безопасности витамина Е; оказалось, что он может увеличивать риск развития рака предстательной железы и повышать общую смертность. Эти данные требуют объяснения, тем не менее назначение витамина Е в широкой клинической практике ограничено. Тиозалидиндионы (класс препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину), в частности, пиоглитазон, хорошо изучены и назначаются для лечения НАСГ, к примеру, пациентам с СД2. Основная проблема, которая ограничивает их широкое назначение, – способность препарата вызывать прибавку массы тела у пациента, в среднем на 4,4 кг. Данные препараты не рекомендуются пациентам с клинически значимой сердечной недостаточностью и женщинам в менопаузе, так как способствуют остеопении.

Интерес представляют новые препараты, которые находятся в фазе III клинических исследований для лечения НАЖБП.

Обетихолевая кислота – полусинтетическое производное хенодезоксихолевой кислоты, функционирует как агонист фарнезоидного X-рецептора (FXR). FXR – рецептор желчных кислот, который экспрессируется в печени, кишечнике, почках и жировой ткани. Данный рецептор

является регулятором большого числа генов, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов и гомеостаз глюкозы. Также FXR контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, чувствительность к инсулину периферических тканей. Обетихоловая кислота зарегистрирована в США и одобрена Европейским медицинским агентством (EMA) для лечения первичного билиарного холангита у взрослых пациентов (прежнее название – первичный билиарный цирроз) в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в тех случаях, когда не получен адекватный ответ на монотерапию УДХК. Монотерапия обетихоловой кислотой проводится в ситуациях, когда пациенты не могут получать лечение УДХК [20]. Два основных побочных действия имеют место у данного препарата в сравнении с плацебо: 1) кожный зуд (21 и 6% соответственно); 2) повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). В настоящее время данный препарат изучается в клиническом исследовании фазы III под названием REGENERATE у пациентов с НАСГ, продолжительность исследования – 6 лет, основные критерии эффективности – разрешение НАСГ и уменьшение фиброза. На российском рынке препарат отсутствует.

Еще один препарат для лечения НАСГ, который находится в фазе III клинических исследований, это элафибранор. Он служит двойным (α -, δ -) агонистом PPAR-рецепторов (рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом). В пероксисомах происходит бета-окисление жирных кислот, чему способствует элафибранор, он снижает концентрацию ТГ, увеличивает уровень ЛПВП, снижает активность воспаления, улучшает метаболизм глюкозы. Эффективность и безопасность элафибранора изучались в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом международном исследовании Ib фазы GOLDEN-505. Пациентов с гистологически верифицированным НАСГ без признаков цирроза ($n=276$) стратифицировали по СД для приема элафибранора (80 или 120 мг 1 раз в сутки) или плацебо на протяжении 1 года. Первичного критерия эффективности (разрешения стеатоза, баллонной дистрофии, лобулярного воспаления) достигли 23 и 21% больных, получавших соответственно 120 и 80 мг элафибранора (в группе плацебо этот показатель составил 17%; межгрупповые различия статистически достоверны: $p=0,28$). Уменьшение выраженности баллонной дистрофии, нивелирование или персистенция лобулярного воспаления легкой степени отмечалось соответственно у 19 и 13% пациентов из группы элафибранора по сравнению с 12% в группе плацебо ($p=0,045$). Элафибранор достоверно снижал уровень общего холестерина (ХС), ЛПНП, ТГ, повышал концентрацию ЛПВП, способствовал нормализации глюкозы у лиц с СД. Полученные данные далее изучались в исследовании фазы III под названием RESOLVE-IT, цель которого – показать влияние препарата на риск развития цирроза печени, смертность от всех причин, от заболеваний печени. Планируемая продолжительность терапии – 4 года.

Сеникривирок (антагонист рецепторов гемокинов CCR2/CCR5) влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании Ib фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом 2–3-й стадии на фоне метаболического синдрома и/или диабета. Оказалось, что сеникривирок не способствовал разрешению НАСГ ($p=0,49$) в сравнении с плацебо, но содействовал некоторому уменьшению степени тяжести фиброза ($p=0,02$). Последнее свойство будет изучаться в дальнейших исследованиях.

Селонсертиб, или GS-4997, – это селективный низкомолекулярный ингибитор киназы, регулирующей сигнал апо-

птоза (ASK1) и таким образом участвующий в клеточной смерти вследствие оксидативного стресса. В открытом рандомизированном исследовании II фазы, проведенном с участием больных с гистологически верифицированным НАСГ и 2–3-й стадией фиброза ($n=72$), доказано, что комбинированная терапия селонсертибом (6 или 18 мг/сут) в сочетании с симтузумабом (гуманизированные моноклональные антитела для лечения фиброза) превосходила монотерапию симтузумабом в редукции фиброза и способствовала замедлению прогрессирования фиброза печени в цирроз.

Урсодезоксихолевая кислота

В лечении коморбидного пациента с НАЖБП преимущественно имеют плейотропные молекулы, не только в аспекте их многофакторного действия, направленного сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания, но и в аспекте профилактики полипрагмазии и оптимизации экономических затрат на лечение пациента. Такими характеристиками обладает УДХК, которая оказывает цитопротективное в отношении гепатоцитов, антиоксидантное и антифибротическое действие. Кроме того, УДХК модулирует процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно, играет роль патогенетического механизма повреждения печени и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органы желудочно-кишечного тракта.

В ряде исследований показана эффективность УДХК в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. В 2009 г. V. Ratziu и соавт. [21] представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования по изучению эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Пациенты разделены на две группы: включенные в первую группу получали УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки, вошедшие во вторую – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. Согласно результатам исследования, у пациентов, леченных УДХК, достоверно снизилась активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо ($p<0,005$), а также с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза. Аналогичные результаты с достоверностью $p=0,001$ получены в исследовании с участием пациентов с НАСГ, проведенном в 2015 г., но с использованием меньшей дозы УДХК – 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. M. Mueller и соавт. [22] изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением в рандомизированном клиническом исследовании. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, ГГТ, общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани.

В метаанализ, выполненный Z. Xiang и соавт. [23], вошло 12 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1160 пациентов с НАЖБП. Из этих 12 исследований в 7 проводилась монотерапия УДХК, в 5 исследованиях УДХК комбинировалась с витамином Е, силимарином, глицирризиновой кислотой. Длительность лечения варьировала от 3 до 24 мес. В результате метаанализа показано, что монотерапия УДХК в 5 исследованиях улучшала

печеночные функциональные тесты (АЛТ, АСТ, ГГТ), в двух исследованиях приводила к уменьшению стеатоза и фиброза. Способность УДХК уменьшать выраженность стеатоза печени имеет свое четкое клиническое значение, поскольку стеатоз служит независимым ФР осложнений со стороны сердечно-сосудистых заболеваний согласно последним данным. У пациентов, принимавших УДХК в дозе 28–35 мг/кг в сутки, выявлено значительное снижение уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина. Таким образом, УДХК эффективна в лечении НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами на стадии стеатоза и стеатогепатита.

В последние годы установлено влияние УДХК на ИР – один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретлируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на фарнезоидный X-рецептор. Недавно установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии. В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК. Кроме того, УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов, что делает рациональным ее применение при лечении пациентов с НАЖБП [24]. Достоверное снижение ИР ($p < 0,001$), нормализация липидного профиля с повышением уровня ЛПВП ($p = 0,037$) и уменьшением ТКИМ коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$), а также достоверное снижение уровней АЛТ и АСТ ($p < 0,001$) на фоне терапии УДХК показаны также в исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт. [25].

O. Coskin и соавт. выполнено важное проспективное исследование с включением 30 больных с гистологически доказанным НАСГ и 25 здоровых лиц, которые составили контрольную группу [26]. Пациенты с НАСГ в течение 6 мес получали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки.

До назначения лечения и после его окончания исследовались следующие параметры: индекс массы тела (ИМТ), объем талии, ИР посредством НОМА-теста, липидный профиль, аполипопротеин А1 (Apo1), аполипопротеин В, отношение Apo В/А1, ТКИМ сонных артерий. В результате исследования продемонстрировано снижение значений сыровороточных трансаминаз, достоверное уменьшение ИР (динамика НОМА: от $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$ ($p < 0,001$), достоверное повышение уровня ЛПВП ($42,9 \pm 7,1$ vs. $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$), достоверное повышение уровня Apo1 ($127,6 \pm 17,7$ vs. $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$), достоверное уменьшение ТКИМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ vs. $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$), показана тенденция к снижению отношения ApoВ/А1.

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени; оказывает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает ИР и приводит к уменьшению ТКИМ. Это дает основание предполагать, что УДХК может рассматриваться в качестве средства профилактики развития клинически значимого атеросклероза. Данная гипотеза легла в основу наблюдательной программы, которая организована общероссийской общественной организацией «Российское общество по изучению печени» и инициирована

в 2017 г. под названием: УСПЕХ «Изучение опыта применения препарата Урсосан® (урсодезоксихолевая кислота) для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике врача стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени». Программа выполняется в трех крупных городах РФ: Москве, Челябинске и Тюмени, – а также в Казахстане. Ее результаты будут представлены во втором полугодии 2018 г. Тестируемая гипотеза: применение препарата Урсосан® уменьшает риск развития атеросклероза и, соответственно, осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (инфарктов и инсультов) у пациентов с НАЖБП, включая стадию стеатоза, через уменьшение ТКИМ сонной артерии, модуляцию пейзажа кишечной микрофлоры и снижение концентрации триметиламиноксида. Применение препарата Урсосан® уменьшает степень выраженности фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

УДХК показала свою эффективность в комбинации со статинами. Данное сочетание актуально для коморбидных пациентов с НАЖБП и часто встречается в клинической практике. В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата “Урсосан”» установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ЛПНП, чем монотерапия статинами [27, 28]. Данное исследование спланировано по следующему дизайну: когортное исследование с созданием ограниченного регистра больных, отвечающих требованиям протокола: пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, у которых регистрировались клинико-лабораторные изменения со стороны печени. Период наблюдения: 6 мес в условиях обычной клинической практики. Назначение препаратов: согласно правилам ведения пациентов в обычной клинической практике. Количество запланированных визитов: 4. На каждом визите с целью оценки безопасности и эффективности терапии выполнялись биохимические анализы крови (АСТ, АЛТ, общий билирубин и его фракции, ГГТ, щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, липидный спектр – общий ХС и его фракции, ТГ). Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p < 0,005$). Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов, в частности АЛТ на стадии как стеатоза, так и стеатогепатита [29].

В Методических рекомендациях Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина [30] предложена следующая схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени: «Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3 месяцев. После снижения уровня

трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП, можно сразу назначить комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз». УДХК в силу своего плейотропного действия вошла в рекомендации «Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации», которые подготовлены в 2017 г. группой авторов от имени Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей)», секция «Сочетанные патологии», также данный препарат входит в российские рекомендации IV пересмотра «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», подготовленные в 2009 г. ВНОК (Всероссийское научное общество кардиологов) [31].

УДХК применяется в клинической практике более 40 лет. За это время она продемонстрировала прекрасный профиль безопасности и высокую терапевтическую активность. УДХК оказывает холеретическое, цитопротективное, антиапоптотическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие; выступает в качестве сигнальной молекулы, способствует интеграции митохондрий, нормализует качественный пул желчных кислот. Все это дает основания для применения УДХК при различных патологических состояниях в терапевтической дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки в течение длительного/пожизненного периода времени при следующих заболеваниях:

1. Первичный билиарный холангит (прежнее название – первичный билиарный цирроз) – пожизненно.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, УДХК – препарат первой линии для лечения пациентов с первичным билиарным холангитом на любой стадии заболевания в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки пожизненно. Профиль безопасности УДХК очень высок, побочные эффекты минимальны и развиваются в течение первых 12 мес. лечения, к ним относятся истончение волос, диарея и вздутие живота [20].

2. Первичный склерозирующий холангит длительно/пожизненно на индивидуальной основе для каждого пациента в зависимости от формы и стадии заболевания.

3. Холестатические заболевания в педиатрии: муковисцидоз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, синдром Алажиля (синдром исчезающих желчных протоков).

4. Растворение желчных камней и билиарного сладжа.

5. Лекарственные поражения печени холестатического и сочетанного типа.

6. Тотальное парентеральное питание.

7. Доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз [32].

Информация о серьезных побочных действиях/токсичности УДХК отсутствует в следующих основных источниках данной информации:

- DILIN (Drug-Induced liver Injury Network) [33];
- UpToDate, Drugs & Drugs Interactions [34].

На сайте LiverTox® УДХК упоминается в качестве препарата «Урсодиол», который продемонстрировал высокий профиль безопасности у пациентов с заболеваниями пече-

Фармакологические препараты, наиболее часто назначаемые врачами для лечения НАЖБП [40], %

Лекарственный препарат	Франция	США	Румыния
Витамин Е	31	70	78
Глитазон	42	14	18
УДХК	53	–	77
Метформин	58	14	40
Флеботомия	43	–	1
Силимарин	–	–	88
Пентоксифиллин	–	–	49

ни до стадии декомпенсированного цирроза. Внимание клиницистов обращается на категорию пациентов с серьезными нарушениями функции печени (цирроз печени классов В и С по шкале Чайлд-Пью), которым назначения УДХК лучше избегать, так как описаны случаи ухудшения функционального состояния печени, причина которого не вполне ясна, но по времени совпадает с приемом УДХК [35].

В 2012 г. ВОЗ опубликовала письмо с информацией о токсичности различных лекарственных препаратов, в котором обращается внимание на целесообразность использования препаратов УДХК (в частности, Урсодиола) именно в рекомендованных терапевтических дозах (13–15 мг/кг массы тела в день), увеличение дозы до 28–30 мг/кг массы тела в день пациентам с первичным склерозирующим холангитом приводило к улучшению биохимических показателей, но не сопровождалось улучшением их жизненного прогноза. Высокие дозы УДХК сопряжены с риском развития побочных эффектов [36].

Прекрасный профиль безопасности лежит в основе того, что УДХК – препарат первой линии в лечении холестаза беременных; это положительно сказывается на прогнозе как для матери, так и для плода. Этот факт доказан в метаанализе Х. Kong, Y. Kong и соавт., опубликованном в 2016 г. В метаанализ включено 12 рандомизированных контролируемых исследований, всего 662 пациента. Сообщений о каких-либо серьезных нежелательных явлениях не зарегистрировано, у небольшого числа женщин отмечались легкая тошнота и эпизодическая рвота [37]. Аналогичные данные представлены в работе А. Parizek и соавт. с включением 119 женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. Лечение УДХК хорошо переносилось, нежелательные реакции были клинически не значимыми, включали только легкую диарею (4,7%) и кожные изменения (0,5%). Никаких побочных действий со стороны плода не отмечено [38].

Европейская ассоциация по изучению печени сообщает, что УДХК может использоваться в любом периоде беременности и во время грудного вскармливания [20].

Нет сообщений о токсичности УДХК в лечении пациентов с различными стадиями НАЖБП.

Нет сообщений о токсичности УДХК на сайте Росздравнадзора [39].

На основании приведенных данных можно сделать заключение о высоком профиле безопасности УДХК и широком спектре заболеваний, при которых она, будучи эндогенной субстанцией, с успехом применяется в течение длительного времени, в ряде случаев – пожизненно.

Плейотропность, эффективность на стадии стеатоза, стеатогепатита с фиброзом печени или без него и хороший профиль безопасности УДХК делают его одним из наиболее часто применяемых не только в России, но и в странах Западной и Восточной Европы, о чем свидетельствует обзор, опубликованный в 2018 г. Z. Younossi [40].

В таблице отражены наиболее часто назначаемые врачами препараты, среди которых один из наиболее популярных – УДХК.

Заключение

В настоящее время появились доказательства того, что НАЖБП может как предшествовать, так и способствовать прогрессированию СД2, АГ и атеросклероза. Развитие стеатоза печени ассоциируется с появлением АГ.

Большое количество исследований четко показывают ассоциацию НАЖБП, в том числе стадии стеатоза, с удвоением риска развития СД2 независимо от избыточной массы тела / ожирения и других традиционных ФР развития этого заболевания. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД2. Важно отметить, что при СД1 у взрослых прослеживается аналогичная закономерность неблагоприятного влияния НАЖБП и других компонентов метаболического синдрома на течение заболевания. По данным УЗИ, признаки стеатоза у этих пациентов встречаются в 30–40% случаев.

Соответственно, такие пациенты требуют систематического профилактического обследования с изучением уровня глюкозы крови, гликозилированного гемоглобина, выполнения теста толерантности к глюкозе.

Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением ИКК и ТКИМ сонной артерии – основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных ФР и ИР.

Лечение НАЖБП должно преследовать две основные цели: профилактика прогрессирования заболевания печени и профилактика кардиометаболических осложнений. Фармакотерапия НАЖБП на сегодняшний день не стандартизована. Ряд новых препаратов находится в стадии клинических исследований.

В лечении коморбидного пациента с НАЖБП преимущества имеют плейотропные молекулы, не только в аспекте их многофакторного действия, направленного сразу на

несколько патогенетических звеньев заболевания, но и в аспекте профилактики полипрагматии и оптимизации экономических затрат на лечение пациента. Такими характеристиками обладает УДХК, которая эффективна в лечении НАЖБП как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами на стадии стеатоза и стеатогепатита с фиброзом печени или без него.

У пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и фиброза печени; оказывает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает ИР и приводит к уменьшению ТКИМ. Это дает основание предполагать, что УДХК может рассматриваться в качестве средства профилактики развития клинически значимого атеросклероза.

УДХК показала свою эффективность в комбинации со статинами, что доказано в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». Установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ЛПНП, чем монотерапия статинами.

УДХК (Урсосан) входит в целый ряд клинических рекомендаций, разработанных общероссийскими общественными организациями: Российским обществом по изучению печени, Всероссийским научным обществом кардиологов и т. д.

Профиль безопасности УДХК (Урсосана) очень высок, сообщений о токсичности препарата в международных и российских базах данных не встречается.

Конфликт интересов:

Статья написана при поддержке компании ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании «PRO.MED.CS Praha a.s.».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буевверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42 (In Russ.)].
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREGL 01903). *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8 (In Russ.)].
- Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):36-41 [Komova AG, Mayevskaya MV, Ivashkin VT. Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii = The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(5):36-41 (In Russ.)].
- Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018;68(2):335-52. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021
- Статистика смертности в России за 2016 год (Ссылка активна на 30.09.2018) [Statistica smjertnosti v Rossii za 2016 god [Statistics of mortality in Russia for 2016]. Accessed September 30, 2018. (In Russ.)]. <https://ritual.ru/poleznaya-informacia/articles/statistika-smjertnosti-v-rossii/>
- Sung KS, Wild SY, Byrne CD. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *J Hepatol*. 2014;60(5):1040-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.009
- Joshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, et al. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology*. 2001;34:745-50. doi: 10.1053/jhep.2001.28231
- Huh JH, Ahn SV, Koh SB, Choi E, Kim JY, Sung KC, et al. A prospective study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG study. *PLoS One*. 2015;10:e0143560. doi: 10.1371/journal.pone.0143560
- Targher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab*. 2016;42:142-56. doi: 10.1016/j.diabet.2016.04.002

10. Targher G, Bertolini I, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30:1212-8. doi: 10.2337/dc06-2247
11. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson I, et al. Clinical model for NASH and advanced fibrosis in adult patients with diabetes and NAFLD: guidelines for referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38:1347-55. doi: 10.2337/dc14-1239
12. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximov R, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2231-8. doi: 10.1210/jc.2015-1966
13. Harman DJ, Kaye PV, Harris R, Suzuki A, Gazis A, Aithal GP. Prevalence and natural history of histologically proven chronic liver disease in a longitudinal cohort of patients with type 1 diabetes. *Hepatology*. 2014;60:158-68. doi: 10.1002/hep.27098
14. Chen SC, Tsai SP, Jhao JY, Jiang WK, Tsao CK, Chang LY. Liver fat, hepatic enzymes, alkaline phosphatase and risk of incident type 2 diabetes: a prospective study of 132,377 adults. *Sci Rep*. 2017;7:4649. doi: 10.1038/s41598-017-04631-7
15. Bjorkstrom K, Stal P, Hultcranz R, Hagstrom H. Histological scores for fat and fibrosis associate with development of type 2 diabetes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1461-8. doi: 10.1016/j.cgh.2017.04.040
16. Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3637-43. doi: 10.1210/jc.2013-1519
17. Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, Dohke M, Maguchi H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:1673-9. doi: 10.2337/dc15-0140
18. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
19. Pais R, Giral P, Khan JF, Rosenbaum D, Housset Ch, Poynard Th, Ratziau V. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol*. 2016;65(1):95-102. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
20. Hirschfield GM, Beuers U, Corpechot C, Invernizzi P, Jones D, Marziani M, Schramm C. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-72. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
21. Ratziau V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. 2010;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
22. Mueller M, Thorrel A, Claudel T, Jha P, Koefeler H. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic 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
23. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140
24. Liu J, Lu H, Lu YF, Lei X, Cui JY, Ellis E. Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures. *Toxicol Sci*. 2014;141(2):538-46. doi: 10.1093/toxsci/kfu151
25. Ratziau V, Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, Sogni P, Maunard M, Larrey D, Serfaty L, Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
26. Ozel Coskin BD, Yucesov M, GURSOY S, Baskol M, Yurci A, Yaqbasan A, Dogan S, Baskol G. 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
27. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):147-52 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, Lerman OV, Nevzorova VA, Reznik II, Shavkuta GV, Yakhontov DA, Working Group of RAKURS study. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147-52 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
28. Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(3):297-303 [Kutishenko NP, Martsevich SYu, Lerman OV, Balashov IS, Nevzorova VA, Reznik II, Shavkuta GV, Yakhontov DA. The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness in patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (result of additional analysis of the Rakurs study). *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(3):297-303 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2015-11-3-297-303
29. Martsevich S, Nadinskaya M, Kutishenko N, et al Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and non-alcoholic fatty liver disease: the RAKURS study (post-hoc-analysis). *UEG J*. 2015;3 Suppl. 1:PO624. doi: 10.1177/2050640615601623
30. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., редакторы. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. 2014: 112 с. Интернет-ресурс. (Ссылка активна на 30.09.2018) [Bojtsov SA, Chuchalin AG, eds. *Dispansernoe nablyudenie bol'nykh khronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami i patsientov s vysokim riskom ikh razvitiya: Metodicheskie rekomendatsii* [Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development: Guidelines]. 2014: 112 p. (Accessed 30.09.2018) (In Russ.)]. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Method_rek_disp_nabl.pdf
31. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;3(28):5-28 [Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. *Atherosclerosis i Dislipidemii = Atherosclerosis and Dyslipidaemias*. 2017;3(28):5-28 (In Russ.)].
32. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol*. 2001;35(1):134-46. doi: 10.1016/S0168-8278(01)00092-7
33. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) (Accessed September 30, 2018). <http://www.dilin.org/publications/dilin-publications/>
34. UDCA toxicity. UpToDate (Accessed September 30, 2018). https://www.uptodate.com/contents/search?search=UDCA%20%20toxicity&sp=0&source=USER_INPUT&searchOffset=1&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm
35. Ursodiol. Livertox. Clinical and research information on drug-induced liver injury (Accessed September 30, 2018). <https://livertox.nih.gov/Ursodiol.htm>
36. WHO pharmaceuticals newsletter. 2012;(1):1-27 (Accessed September 30, 2018). <http://apps.who.int/iris/handle/10665/255530>
37. Kong X, Kong Y, Zhang F, Wang T, Yan J. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):e4949. doi: 10.1097/MD.0000000000004949
38. Parizek A, Simják P, Cerný A, Sestínová A, Zdenková A, Hill M, Dusková M, Vlk R, Kokrdová Z, Koucký M, Vítek L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ann Hepatol*. 2016;15(5):757-61. doi: 10.5604/16652681.1212562
39. Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных препаратов. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Ссылка активна на 30.09.2018) [Monitoring effectiveness i bezopasnosti lekarstvennykh preparatov. Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravookhraneniya [Monitoring the efficacy and safety of drugs. Federal Service for Health Supervision] (Accessed September 30, 2018). <http://www.rosdravnadzor.ru/drugs/monitoringlp/>
40. Serfaty L. Management of patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in real life. *Liver Int*. 2018;38(Suppl. 1):S2-5. doi: 10.1111/liv.13637

Поступила 29.10.2018