

# Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета

У. А. Халилова<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0724-6508, khalilova.ulia@yandex.ru

В. В. Скворцов<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российской университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1

**Резюме.** Статья посвящена вопросам влияния заболеваний печени и желчевыводящих путей на углеводный обмен и лечения данных нарушений с помощью препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Примерно 75% случаев неалкогольной жировой болезни печени протекают на фоне ожирения, дислипидемии или сахарного диабета 2 типа. В настоящее время продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2 типа. Одной из основных патогенетических причин развития сахарного диабета 2 типа и неалкогольной жировой болезни печени является инсулинерезистентность. В то же время необходимо выделить роль микробиоты кишечника и эпигенома в манифестиации и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. 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. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты. К достоинствам применения урсодезоксихолевой кислоты можно отнести уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; прямой антиапоптотический и иммуномодулирующий эффект, антифибротическое действие; это единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; препарат может применяться в детском возрасте с рождения, а также во II-III триместрах беременности.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, холестаз, неалкогольная жировая болезнь печени, печень, сахарный диабет, желчевыводящие пути.

**Для цитирования:** Халилова У. А., Скворцов В. В. Препараты урсодезоксихолевой кислоты в комплексном лечении неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета // Лечебный Врач. 2023; 4 (26): 40-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.006

## Ursodeoxycholic acid preparations in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus

Ulia A. Khalilova<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-0724-6508, khalilova.ulia@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

**Abstract.** The article is devoted to the issues of the influence of diseases of the liver and biliary tract on carbohydrate metabolism and the treatment of these disorders with the help of ursodeoxycholic acid preparations. Approximately 75% of cases of non-alcoholic fatty liver disease occur on the background of obesity, dyslipidemia or type 2 diabetes mellitus. A strong pathophysiological interaction has now been demonstrated between non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. One of the main pathogenetic causes of type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease is insulin resistance. At the same time, it is necessary to highlight the role of the intestinal microbiota and the epigenome in the manifestation and progression of non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, treatment approaches

must be comprehensive. Diet therapy should be aimed at reducing the calorie content of food. However, in real clinical practice, clinicians face low adherence to appropriate and long-term dietary recommendations necessary for weight loss. The use of a low-calorie diet with a significant restriction of fats may increase the risk of gallstones. For the prevention of gallstone disease, ursodeoxycholic acid preparations can be recommended. The advantages of using ursodeoxycholic acid include a decrease in the severity of cytolysis and cholestasis syndromes; direct anti-apoptotic and immunomodulatory effect, antifibrotic effect; this is the only drug that has shown effectiveness in the treatment of severe cholestatic liver diseases; the drug can be used in childhood from birth, as well as in the II-III trimesters of pregnancy.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, cholestasis, non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, biliary tract.

**For citation:** Khalilova U. A., Skvortsov V. V. Ursodeoxycholic acid preparations in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus // Lechaschi Vrach. 2023; 4 (26): 40-47. DOI: 10.51793/OS.2023.26.4.006

**Ж**елчные кислоты плазмы (ЖК) широко изучались как патофизиологические факторы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Однако результаты клинических исследований часто осложняются ассоциацией НАСГ с сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением и резистентностью к инсулину (ИР). Существуют данные, что примерно в 75% случаев неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) протекает на фоне ожирения, дислипидемии или СД 2 типа. На современном этапе продемонстрировано стойкое патофизиологическое взаимодействие между НАЖБП и СД 2 типа. Одной из основных патогенетических причин развития СД 2 типа и НАЖБП является ИР. 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. Применение низкокалорийной диеты с существенным ограничением жиров может повышать риск образования желчных камней. Для профилактики желчнокаменной болезни можно рекомендовать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Принимая во внимание роль кишечной микрофлоры в патогенезе НАЖБП, наряду с базисной фармакотерапией необходимо проводить коррекцию и дисбиотических изменений [5].

СД 2 типа, который характеризуется нарушением чувствительности к инсулину и прогрессивным снижением способности к секреции инсулина,

является проблемой здравоохранения во всем мире. Плейотропная роль передачи сигналов ЖК в регуляции метаболизма включает снижение накопления липидов в печени и выведение глюкозы, стимулирование термогенеза посредством потемнения жировой ткани и стимуляцию секреции инкретина и инсулина [6].

ЖК синтезируются в результате катаболизма холестерина и конъюгируются с таурином или глицином в гепатоцитах, образуя первичные ЖК (такие как холевая кислота, хенодезоксихолевая кислота) и их конъюгированные формы. Кроме того, ЖК секретируются в кишечник, где они реабсорбируются в так называемую энтерогепатическую рециркуляцию. В кишечнике ЖК в первую очередь облегчают абсорбцию липидов и взаимодействуют с кишечным микробиомом, дополнительно превращают первичные ЖК во вторичные посредством деконъюгации и дегидроксилирования.

### Патогенез

НАЖБП представлен теорией двухэтапного поражения [11]. На первом этапе, на фоне висцерального ожирения и ИР увеличивается липолиз, растет концентрация свободных жирных кислот (СЖК) в сыворотке крови вследствие увеличения синтеза и угнетения их окисления в митохондриях с накоплением триглицеридов и снижением экскреции жиров гепатоцитами. Таким образом, возникают условия для формирования жировой дистрофии печени – стеатоза. Вместе с тем жировой гепатоз, вне зависимости от причин, вызвавших его, может способствовать гиперинсулинемии вследствие снижения клиренса инсулина [12].

На втором этапе развития заболевания происходит дальнейшее накопление СЖК, оказывающее прямое

липотоксическое действие на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и гепатоциты, стимулируя гликогенолиз в печени и являясь предиктором нарастания ИР и гиперинсулинемии. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс, в результате чего образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), активные формы кислорода и цитокины, что является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза.

Альдегиды – продукты ПОЛ – являются мощными стимуляторами звездчатых клеток, при активации которых увеличиваются синтез коллагена (фиброгенез) и хемотаксис нейтрофилов. В результате при снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов от липотоксичности происходят прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, разобщение процессов тканевого дыхания, апоптоз и некроз гепатоцитов, активируется фиброгенез.

В патогенезе НАЖБП определенную роль играет и нарушение функции жировой ткани. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют непосредственно в воротную вену большое количество СЖК, которые становятся не только субстратом для формирования атерогенных липопротеинов, но и препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитами, приводя к гиперинсулинемии и нарастанию ИР. Нарушается также и секреция адипокинов и цитокинов, что способствует стеатозу, воспалению и фиброзу, а при отсутствии адекватного лечения – циррозу печени [12-15].

Адипонектин предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и индукции PPAR- $\alpha$ -активности [1].

ФНО- $\alpha$  напрямую угнетает передачу в клетку инсулинового сигнала, активирует липогенез, приводя к росту содержания СЖК как в крови, так и внутриклеточно, способствуя ИР. Сывороточный уровень ФНО- $\alpha$  неодинаков у пациентов со стеатозом печени и НАСГ и, как правило, выше у больных с НАСГ. Исследователями было установлено, что имеется значительное увеличение синтеза ФНО- $\alpha$  у больных НАЖБП уже на ранних стадиях, когда еще нет значительных клинических проявлений и изменений в биохимическом анализе крови. Кроме того, отмечено увеличение синтеза  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, ассоциированное с повышением активности ФНО- $\alpha$  и коррелирующее с увеличением сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9. Это, по мнению авторов, указывает на прогрессирование иммунологических нарушений в ткани печени и переход стеатоза в стеатогепатит [15].

Интерлейкину-6 (ИЛ-6) отводится роль гепатоцит-активирующего фактора. И ФНО- $\alpha$ , и ИЛ-6 могут индуцировать синтез белков острой фазы воспаления, таких как фибриноген, С-реактивный белок (СРБ), сиаловые кислоты и ряд других, способствуя тромбогенной трансформации сосудистой стенки и повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Определенную роль в прогрессировании НАСГ играет ангиотензин II (АТII). Установлено, что он, способствуя синтезу коллагена и провоспалительных цитокинов, активирует процессы фиброгенеза в печени, усугубляет ИР и окислительный стресс. Количество рецепторов к ангиотензину первого типа взаимосвязано с тяжестью портальной гипертензии. В условиях ИР и гипертриглицеридемии повышается экспрессия гена ингибитора активатора плазмино-гена-1 (PAI-1). PAI-1 предопределяет предрасположенность к сердечно-сосудистой патологии. Повышение содержания PAI-1 в крови наблюдается при СД, ожирении и НАЖБП, а также при артериальной гипертензии [10].

Рядом авторов отмечено, что при ассоциации метаболического синдрома с СД 2 типа эти показатели в 20 раз превышают таковые у практически здоровых лиц, а наличие

и степень выраженности фиброза печени напрямую связаны с уровнем маркеров воспаления и концентрацией PAI-1. Кроме того, авторы предполагают, что основным источником воспалительных цитокинов на первых этапах является сама жировая ткань, а далее печень становится самостоятельным дополнительным источником цитокинов, что подтверждает выявленная ими взаимосвязь уровня маркеров системного воспаления с прогрессированием поражения печени, особенно роста концентрации ИЛ-6 и PAI-1. В то же время выраженность ИР значимо коррелирует с сопутствующими метаболическими нарушениями и длительностью наличия избыточной массы тела [7].

Повышение в крови содержания СЖК даже у здоровых людей способствует увеличению продукции молекул межклеточной адгезии и сосудистого эндотелия, эндотелина-1, Е-селектина, PAI-1, которые являются индикаторами развития прокоагулянтного состояния, нарушенной сосудистой реактивности и системного воспаления. При НАЖБП повышается риск тромбообразования, причиной чего является так называемая эндотелиально-лейкоцитарно-тромбокардиальная дисфункция [4].

Все это позволяет считать НАЖБП ранним маркером эндотелиальной дисфункции, независимо от ИР и традиционных факторов риска. НАЖБП способствует прогрессированию атеросклероза, что подтверждается зависимостью между толщиной слоя интима-медиа сонной артерии, артерий брахиоцефального ствола, венечных артерий и степенью гистологических изменений печени. По данным исследований, НАЖБП характеризуется особенностью клеточных реакций, индуцирующих системную эндотелиальную дисфункцию, а также своеобразным типом клеточных реакций при формировании фиброза [2, 3]. Фиброз при НАЖБП характеризуется капилляризацией синусоидов, что служит пусковым механизмом каскада системной эндотелиальной дисфункции [16].

У пациентов с НАЖБП выявлены снижение эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (ТКИМ). Доказано, что величина ТКИМ более

1,1 мм сопряжена с высоким кардиоваскулярным риском. У пациентов с НАЖБП ее значение составляет в среднем 1,14 мм, и даже при отсутствии ожирения, гипертензии и СД они имеют эхокардиографические признаки ранней дисфункции левого желудочка [15].

Одним из маркеров, указывающих на связь между развитием метаболических расстройств и формированием или прогрессированием НАЖБП, является инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Он образуется преимущественно печенью в ответ на уровень соматотропного гормона и проявляет инсулиноподобную активность. ИФР-1 является ингибитором апоптоза гепатоцитов и рассматривается как маркер стеатоза и стеатогепатита [13].

Определенная роль в патогенезе НАЖБП отводится снижению синтеза и нарушению транспорта ЖК. При нарушении энтерогепатической циркуляции ЖК в кишечнике образуется их существенный дефицит. В тонкой кишке недостаток ЖК обусловливает нарушение всасывания и переваривания пищи, в толстой — приводит к потере «стерилизующих» и нутритивных свойств желчи, способствуя дисбактериозу [9].

Нарушение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры также способствует избыточному поступлению в гепатоцит СЖК, микробной контаминации тонкой (подвздошной) кишки и синтезу провоспалительных цитокинов вследствие поступления через систему воротной вены с кровью повышенного количества эндотоксина грамотрицательной микрофлоры. Это способствует формированию и прогрессированию стеатогепатита, в т. ч. и у пациентов, не страдающих ожирением [12]. Огромную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы. Таким модификатором риска стеатоза и цирроза выступает полиморфизм генов адипонутрина (*PNPLA3*), рецепторов PPAR, а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [11]. В настоящее время имеются данные о том, что такой вариант гена увеличивает вероятность развития НАЖБП более чем в 3 раза [8].

## Метаанализ: оценка влияния УДХК на гликемические параметры (результаты клинических исследований)

УДХК широко используется для лечения заболеваний печени, однако ее потенциальное влияние на метаболические параметры изучено недостаточно. Кроме того, из-за расходящихся данных целью этого метаанализа была оценка влияния УДХК на параметры гликемии в клинических испытаниях.

Клинические испытания, изучающие влияние лечения УДХК на гликемические маркеры, были найдены в базах данных PubMed-Medline, SCOPUS, Web of Science и Google Scholar (с начала до 16 апреля 2018 г.). Модель случайных эффектов и общий метод обратной дисперсии использовались для количественного синтеза данных. Анализ чувствительности проводился с использованием метода исключения. Для оценки влияния потенциальных искажающих факторов на гликемические параметры была проведена взвешенная метарегрессия со случайными эффектами.

Метаанализ семи исследований, включающих восемь групп лечения, выявил значительное снижение уровня глюкозы натощак после терапии УДХК (WMD: -3,30 мг/дл, 95% ДИ -6,36, -0,24,  $p = 0,034$ ;  $I^2 = 28,95\%$ ). Кроме того, метаанализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации гликированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) (WMD: -0,41% мг/дл, 95% ДИ -0,81, -0,01,  $p = 0,042$ ;  $I^2 = 0\%$ ). Кроме того, метаанализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95% ДИ -2,81, -0,19,  $p = 0,025$ ;  $I^2 = 67,90\%$ ), но незначительное влияние на индекс HOMA-IR (показатель оценки гомеостаза ИР) (WMD: -0,20 мг/дл, 95% ДИ -0,42, 0,01,  $p = 0,057$ ;  $I^2 = 85,34\%$ ).

Результаты этого метаанализа показывают значительное снижение концентрации глюкозы в плазме натощак,  $\text{HbA}_{1c}$  и концентрации инсулина после терапии УДХК. В связи с этим в предыдущих клинических исследованиях сообщалось о противоречивых результатах, при этом в одних работах было обнаружено значительное влияние УДХК на гликемические маркеры [4, 9], в других — нет [10, 11]. Возможные метаболические действия УДХК не могут

быть объяснены прямым биологическим механизмом. Экспериментальные исследования показали, что снижение веса может быть связано с благоприятным влиянием УДХК на гликемический контроль и чувствительность к инсулину [15, 16]; тем не менее результаты клинических испытаний не подтвердили эту гипотезу [4]. Другие исследования показали, что УДХК снижает сывороточные уровни ФНО- $\alpha$  [17], провоспалительного цитокина, который ингибирует передачу сигналов инсулина и его биологическое действие [8], что указывает на возможный метаболический путь, который может улучшить чувствительность к инсулину. Кроме того, сообщалось, что тауроуродезоксихолевая кислота, производное ЖК, улучшает действие инсулина в печени и мышцах посредством регуляции сигнального пути инсулина в мышцах [2]; тем не менее необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, проявляет ли УДХК сама по себе такие же эффекты, как тауроуродезоксихолин.

Более того, предыдущее экспериментальное исследование показало, что лечение УДХК снижает резистентность печени к инсулину за счет снижения продукции глюкозы в печени, что приводит к улучшению гипергликемии и гиперинсулинемии. Кроме того, другое клиническое исследование показало, что УДХК увеличивает секрецию глюкагоноподобного пептида-1 посредством передачи сигналов TGR5 и снижает концентрацию циркулирующей глюкозы посредством этого механизма. Тем не менее основные механизмы, с помощью которых УДХК улучшает метаболизм глюкозы, неясны, и их предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Важно отметить, что включенные испытания были проведены у пациентов с НАЖБП, что связано с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [13]; следовательно, в будущих исследованиях еще предстоит установить, могут ли метаболические преимущества, вызванные УДХК, снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП [10].

Данные другого исследования продемонстрировали, что комбинация УДХК и ситаглиптина вызывает более выраженное снижение  $\text{HbA}_{1c}$ , чем моно-

терапия УДХК или ситаглиптином. В исследование включены пациенты с СД 2 типа ( $\text{HbA}_{1c} \geq 7,0\%$ ) 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 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, а затем и ситаглиптин. Продемонстрировано снижение уровня  $\text{HbA}_{1c}$  (с  $7,0 \pm 0,3\%$  до  $6,4 \pm 0,5\%$ ;  $p = 0,01$ ) в первой группе, где пациенты принимали только УДХК. Уровень  $\text{HbA}_{1c}$  еще больше снизился после добавления ситаглиптина (с  $6,4 \pm 0,5\%$  до  $6,0 \pm 0,4\%$ ;  $p < 0,01$ ). Выводы исследования: прием УДХК в монотерапии уже приводил к статистически достоверному снижению уровня  $\text{HbA}_{1c}$  в среднем на 0,6%. Соответственно, комбинация УДХК и ситаглиптина приводит к более выраженному снижению уровня  $\text{HbA}_{1c}$  [3, 6]. 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. 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. Так, материалы метаанализа продемонстрировали не только безопасность применения УДХК у пациентов с СД 2 типа, но и тенденцию к снижению  $\text{HbA}_{1c}$  на 0,5% за счет лечения НАСГ.

Согласно данным представленного исследования выявлены дополнительные эффекты высоких доз УДХК (дозировка 25-30 мг/кг) при НАСГ. Продемонстрировано улучшение показателей углеводного обмена при СД 2 типа и нарушений толерантности к глюкозе (рис. 1) [12].

Сочетание НАЖБП и СД 2 типа обусловлено множеством сходных по типу патогенетических механизмов. Учитывая представленные данные,

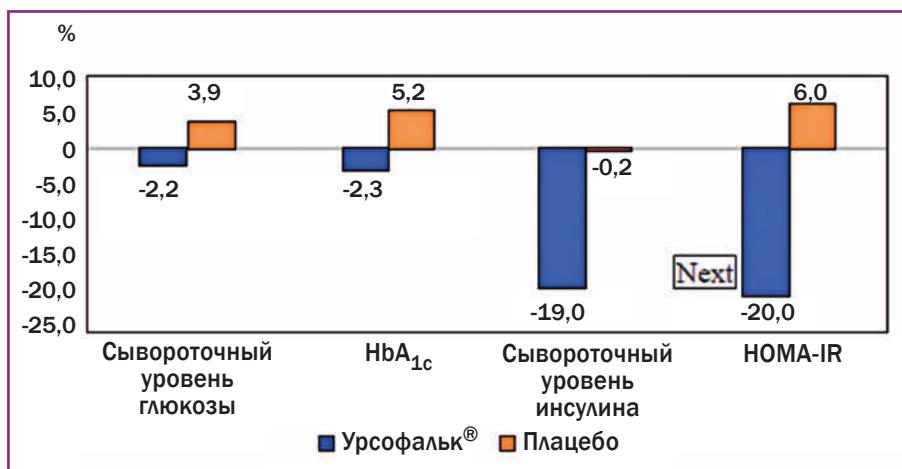


Рис. 1. Действие высоких доз УДХК (25–30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у пациентов с НАСГ [12] / The effect of high doses of ursodeoxycholic acid (25–30 mg/kg) on carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis [12]

патогенетически обоснованным является применение препаратов УДХК в комплексной терапии СД 2 типа 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 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 [9].

Помимо этого, последние метаанализы A. Sánchez García и соавт. (2018 г.), а также L. E. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) (рис. 2), а также снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП.

Печень отвечает за производство 90% эндогенной глюкозы и является критически важным органом ее системного

гомеостаза. Хотя печень поглощает только до 1/3 экзогенной глюкозы, поступившей с пищей, печень также за счет снижения выделения эндогенной глюкозы в постпрандиальный период облегчает поглощение поступившей с пищей глюкозы мышечной и жировой тканями, способствуя эффективному распределению глюкозы в организме. Вызванная накоплением липидов внутри гепатоцитов ИР – один из главных патофизиологических процессов нарушения регуляции метаболизма глюкозы при СД 2 типа. Наруженная толерантность к глюкозе связана с накоплением триглицеридов внутри гепатоцитов, что характеризует НАЖБП. Показано, что содержание триглицеридов вну-

три гепатоцитов является лучшим предиктором ИР, чем висцеральное ожирение и ИМТ у пациентов с ожирением, но без СД 2 типа. Доказано, что уменьшение содержания триглицеридов внутри гепатоцитов приводит к восстановлению их чувствительности к инсулину [18].

Однако необходимо упомянуть ограничения проведенных метаанализов. Во-первых, из-за небольшого количества клинических испытаний, которые соответствовали критериям отбора, объединенная проанализированная популяция включала ограниченное число субъектов. Во-вторых, влияние УДХК на гликемические параметры не являлось основной целью включенных исследований. В-третьих, несколько отобранных испытаний представили недостаточную информацию в плане скрытия распределения и ослепления участников, персонала и экспертов по оценке результатов, что привело к неопределенности в отношении общего качества. Наконец, все выбранные клинические испытания проводились только у пациентов с заболеваниями печени. Таким образом, будущие клинические испытания на более крупных популяциях являются обязательными для изучения влияния УДХК на метаболизм глюкозы в качестве основного исхода у пациентов с нарушениями ее метаболизма. Кроме того, дальнейшие исследования смогут предоставить подтверждающие данные о возможных противодиабетических свойствах этой ЖК [12].

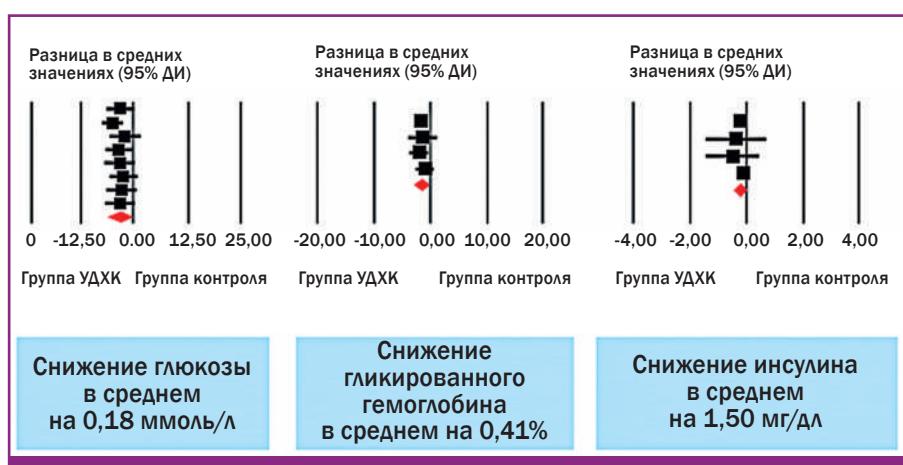


Рис. 2. Эффективность УДХК в нормализации маркеров гликемического статуса [18] / The effectiveness of ursodeoxycholic acid in the normalization of markers of glycemic status [18]

## Диагностика НАЖБП

Поводом для обследования на наличие НАЖБП могут быть выявление у больного бессимптомного повышения уровней аминотрансфераз, наличие постоянной гепатомегалии после исключения всех других причин, приводящих к увеличению печени.

При подозрении на наличие у пациента НАЖБП прежде всего необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени: алкогольную болезнь печени, хронический вирусный гепатит, болезнь Вильсона – Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунные заболевания печени, вторичные факторы развития НАЖБП.

Основным условием диагностики НАЖБП является обнаружение избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований. С целью верификации жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии проводится ряд инструментальных исследований: УЗИ, КТ, МРТ [1-7].

Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Поскольку результаты лабораторной диагностики не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени, его обнаружения только по данным УЗИ достаточно для подтверждения диагноза НАЖБП [3].

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается функциональная биопсия печени, позволяющая диагностировать НАЖБП, оценить степень воспаления и стадию фиброза, прогнозировать течение заболевания. В соответствии с утвержденными рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России необходимо рассматривать вопрос о проведении функциональной биопсии у пациентов в следующих случаях [6]:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями мета-

болического синдрома, независимо от возраста;

- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;
- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;
- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации *C282Y* в гене *HFE*.

Биопсия печени не показана лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и при нормальных биохимических показателях, а также пациентам с установленной НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения [8]. Есть мнение, что наличие метаболического синдрома может свидетельствовать о высоком риске стеатогепатита и фиброза у пациента, поэтому метаболический синдром может быть критерием отбора пациентов для проведения функциональной биопсии [9]. Однако эта инвазивная процедура сопровождается определенными рисками и ограничениями. В этой связи актуальными становятся неинвазивные методики установления степени выраженности некровоспалительных изменений и стадии фиброза печени.

У пациентов с НАЖБП применяют следующие диагностические тесты: «ФиброМакс», FibroTest, шкалу оценки фиброза (NAFLD fibrosis score), тест Original European Liver Fibrosis (OELF), транзиентную эластографию (фибросканирование, фиброэластометрия). СД 2 типа отягощает НАЖБП, значительно повышая вероятность развития у пациента фиброза печени. Существует взаимосвязь между показателями ИР и признаками поражения печени: уровнем инсулина сыворотки крови и наличием лабораторного синдрома цитолиза, уровнем С-пептида и степенью стеатоза и размерами печени по данным ультрасонографического исследования, а также увеличением показателя HOMA-IR и выраженностю фиброза печени [12].

## Лечение НАЖБП

Лечение НАЖБП у пациентов с СД 2 типа, несомненно, требует коррекции углеводного обмена, дислипидемии и избыточной массы тела. У пациентов с НАЖБП выявлены специфические паттерны пищевого поведения, которые на фоне «западного» городского образа жизни и питания неуклонно ведут к набору веса и требуют направленной коррекции в любом возрасте [3, 4].

В комплексном лечении больных СД, осложненным НАЖБП, гепатопротекторам отводится важная роль [1, 3, 5, 14]. Обширная литература об этих лекарственных средствах позволяет считать использование в рассматриваемых случаях УДХК патогенетически обоснованным [7-10]. Примером такого препарата при НАЖБП является УДХК (Урсофальк®). К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк®.

Эталонный статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. Урсофальк® производится на заводах Германии с 1979 г. Субстанция для препарата производится в Италии, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии. Важно отметить, что подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька. Для всех других УДХК при регистрации в любой стране должны предоставляться доказательства фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препа-

рата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта.

Урсофальк® производится в трех лекарственных формах:

- капсулы по 250 мг, которые широко применяются в клинической практике;

- таблетки по 500 мг, которые более удобны для тучных людей, т. к. доза УДХК подбирается по массе тела. Например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг препарата в сутки, а многим и больше, что составляет  $\geq 4$  капсул в день по 250 мг или 2-3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше размера стандартной капсулы;

- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл. Изначально суспензия была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, но она также хорошо подходит для применения у тех пациентов, которые не могут или не хотят по тем или иным причинам глотать таблетки или капсулы.

УДХК (Урсофальк®) – гидрофильная, нетоксичная, третичная ЖК. УДХК (Урсофальк®) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестринемического и литолитического механизмов действия. На фоне приема препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных ЖК, предупреждается их токсический эффект на мембранные гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Все механизмы действия УДХК сложны и на сегодняшний день окончательно не изучены. Наиболее понятными представляются цитопротективный и холеретический эффекты вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных ЖК. Как было недавно установлено, цитопротективное влияние на клетки билиарного эпителия реализуется через предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что, в свою очередь, блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов. Помимо этого, УДХК обладает иммуномодулирующим действием, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию

привоспалительных цитокинов. Гипохолестринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. Применение УДХК (Урсофалька) эффективно улучшает функциональное состояние печени [4, 16]. Как отмечалось выше, Урсофальк® – лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАЖБП в дозе 10 мг/кг в сутки, длительностью 6 месяцев и более, оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Пациенты с СД имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря [1]. Литолитические свойства УДХК, а именно снижение литогенности желчи вследствие формирования жидкких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяют назначать его больным с метаболическим синдромом [15].

К достоинствам применения УДХК можно отнести: 1) уменьшение выраженности синдромов цитолиза и холестаза; 2) обладание прямыми антиапоптотическими и иммуномодулирующими эффектами, опосредованным и антифибротическим действием; 3) единственный препарат, показавший эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени; 4) может применяться у детей с рождения (у детей до 3 лет – только в виде суспензии); 5) может применяться во II-III триместрах беременности; 6) обширная доказательная база (степень доказательности А-В) [17].

Курсовое лечение УДХК (Урсофальк®) у всех больных СД способствует улучшению функционального состояния гепатобилиарной системы, уменьшению литогенности желчи в 1,3 раза, нормализации показателей иммунитета за счет снижения иммуноглобулинов и уровня циркулирующих

иммунных комплексов, повышению метаболической активности нейтрофилов, способствующих стабилизации течения СД [1, 3, 7]. Таким образом, лечение УДХК (Урсофальк®) в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки в течение нескольких месяцев у пациентов с СД ведет к улучшению функционального состояния гепатобилиарной и иммунной систем, что помогает достигать продолжительной компенсации данного заболевания.

### Заключение

Таким образом, данные результаты клинических исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препаратов УДХК (Урсофальк®) в профилактике и лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Всесторонний подход к ведению пациентов с НАЖБП и СД 2 типа должен быть направлен не только на терапию, но и на профилактику ассоциированных метаболических нарушений. Кроме того, лечение УДХК (Урсофальк®) значительно снижает уровень глюкозы в плазме натощак,  $\text{HbA}_{1c}$  и концентрацию инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии на гомеостаз глюкозы. ■

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

### Литература/References

1. Ursova N. I., Tyurina T. K., Ivanova I. E., Datsiева Н. И. Клинические аспекты диагностики и лечения жировой дистрофии печени у детей с инсулинозависимым сахарным диабетом // Трудный пациент. 2010; 9: 23-28.  
[Ursova N. I. Clinical aspects of diagnosis and treatment of fatty liver in children with insulin-dependent diabetes mellitus / N. I. Ursova, T. K. Tyurina, I. Ye. Ivanova, N. I. Datsiyeva // Trudnyy patsient. 2010. № 9. P. 23-28.]
2. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // Circulation. 2009. Vol. 100. P. 1132-1133.

3. Урсова Н. И., Римарчук Г. В., Лебедева А. В. Клинико-функциональные нарушения печени у детей с сахарным диабетом 1 типа // Consilium medicum. «Механизмы формирования метаболических заболеваний печени и принципы их коррекции» (экстравыпуск). 2002. Р. 8-9.
- [Ursova N.I. Clinical and functional disorders of the liver in children with type 1 diabetes mellitus / N. I. Ursova, G. V. Rimarchuk, A. V. Lebedeva // Consilium medicum «Mekhanizmy formirovaniya metabolicheskikh zabolevaniy pecheni i printsipy ikh korrektcii» (ekstravypusk). 2002. P. 8-9.]
4. Dahyeon Lee, Jeong Seop Park, Doyoung Kim, Hyun Sook Hong, Substance P. Hinders Bile Acid-Induced Hepatocellular Injury by Modulating Oxidative Stress and Inflammation, Antioxidants, 10.3390/antiox11050920, 11, 5, (920), (2022).
5. Бабич Е. М. Клинико-функционально-морфологическая характеристика гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом. Дисс. ... к.м.н. Томск, 2004. 146 с.
- [Babich Ye.M. Clinical, functional and morphological characteristics of the hepatobiliary system in patients with diabetes mellitus. Diss. na soiskaniye uchenoy stepeni kand.med.n. Tomsk. 2004. P. 146.]
6. Woojae Hong, Jeon Hwang-Bo, Hyelin Jeon, Minsung Ko, Joongyeon Choi, Yong-Joon Jeong, Jae-Hyun Park, Inhye Kim, Tae-Woo Kim, Hyunggun Kim, Se-Chan Kang. A Comparative Study of the Hepatoprotective Effect of Centella asiatica Extract (CA-HE50) on Lipopolysaccharide/d-galactosamine-Induced Acute Liver Injury in C57BL/6 Mice, Nutrients, 10.3390/nu13114090, 13, 11, (4090), (2021).
7. Ashwani Sood, Deepa Singh, Usha Dutta, Bhagwant Rai Mittal, Madan Parmar, Gurvinder Kaur, Komalpreet Kaur. Effect of ursodeoxycholic acid in facilitating early hepatic clearance of radiotracer among patients undergoing 99mTc-sestamibi myocardial perfusion scintigraphy: A randomized double blind placebo controlled parallel trial, Journal of Nuclear Cardiology, 10.1007/s12350-019-01597-z, 27, 6, (2337-2348), (2019).
8. Ильченко А. А., Богатырева О. Е., Шибаева Л. О. и др. Урсодезоксихолевая кислота. Клинико-морфологическое исследование при желчнокаменной болезни, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны // Южно-рос. мед. журн. 2002; 1: 48-53.
- [Il'chenko A. A., Bogatyreva O. Ye., Shibaeva L. O. i dr. Ursodeoxycholic acid. Clinical and morphological study in cholelithiasis, combined with erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone // Yuzhno-ros. med. zhurn. 2002. № 1. P. 48-53.]
9. Sangeetha Mathavan, Nigel Chen-Tan, Frank Arfuso, Hani Al-Salami. Morphological, Stability, and Hypoglycemic Effects of New Gliclazide-Bile Acid Microcapsules for Type 1 Diabetes Treatment: the Microencapsulation of Anti-diabetics Using a Microcapsule-Stabilizing Bile Acid, AAPS PharmSciTech, 10.1208/s12249-018-1127-8, 19, 7, (3009-3018), (2018).
10. Christopher L. Bowlus, Primary Sclerosing Cholangitis, Liver Immunology, 10.1007/978-3-030-51709-0, (395-418), (2020).
11. Mohammad Mehdi Ommati, Ali Amjadinia, Khadijeh Mousavi, Negar Azarpira, Akram Jamshidzadeh, Reza Heidari. N-acetyl cysteine treatment mitigates biomarkers of oxidative stress in different tissues of bile duct ligated rats, Stress, 10.1080/10253890.2020.1777970, (1-40), (2020).
12. Mei Lan Chen, Kiyoshi Takeda, Mark S. Sundrud, Emerging roles of bile acids in mucosal immunity and inflammation, Mucosal Immunology, 10.1038/s41385-019-0162-4, 12, 4, (851-861), (2019).
13. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Фарматека. 2010; 1: 14-19. [Buyeverov A. O. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid // Farmateka. 2010. №1. P. 14-19.]
14. Вовк Е. И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя // РМЖ. 2014; 15: 1120-1129. [Vovk Ye. I. Molecular mechanisms of toxicity and side effects of ursodeoxycholic acid: slowing down regeneration and inducing a state of cellular rest // RMJ. 2014. № 15. P. 1120-1129.]
15. O'Brien C. B., Senior J. R., Arora-Mirchandani R., et al. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study // Hepatology. 1991; 14: 838-847.
16. Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses // Am. J. Gastroenterol. 2007; 102 (8): 1799-1807.
17. Силивончик Н. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени // Медицинские новости. 2003; 7: 49-54. [Silivonchik N. N. Non-alcoholic fatty liver disease / N.N. Silivonchik // Meditsinskiye novosti. 2003. № 7. P. 49-54.]
18. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // Pharmacol Res. 2018; 135: 144-149.

**Сведения об авторах:**

Халилова Ульяна Алимирзаевна, кардиолог клиники Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; khalilova.ulia@yandex.ru

Сквортцов Всеволод Владимирович, д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

**Information about the authors:**

Ulia A. Khalilova, cardiologist of the clinic at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; khalilova.ulia@yandex.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Поступила/Received 02.04.2023

Принята в печать/Accepted 04.04.2023