

# Неалкогольная жировая болезнь печени: гетерогенный фенотип. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты

Е. А. Лялюкова, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени занимает лидирующее место среди причин диффузных заболеваний печени, причем как в России, так и в мире, при этом отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости, особенно в когорте больных с метаболическими факторами риска. В России за последние 7 лет число больных, страдающих неалкогольной жировой болезнью печени, увеличилось на 10%. При этом распространность неалкогольной жировой болезни печени, по-видимому, значительно выше, т. к. визуализирующее исследование первой линии – ультрасонография имеет ограниченную чувствительность. Морфологическим критерием заболевания является наличие стеатоза в более чем 5% гепатоцитов. Заболевание связано с нарушением углеводного обмена – инсулинорезистентностью и является в большей степени обобщающим термином, включающим основные формы заболевания – неалкогольный жировой гепатоз и стеатогепатит, исходами которых являются фиброз и цирроз.

**Цель работы.** Обсудить эффекты и терапевтические мишени препаратов урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени.

**Результаты.** Цель терапевтических мероприятий при неалкогольной жировой болезни печени состоит в том, чтобы, воздействуя на модифицируемые факторы риска, препятствовать развитию стеатоза, а при его наличии методами вторичной профилактики предотвратить прогрессирование стеатоза в неалкогольный стеатогепатит и фиброз печени, снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Особое внимание уделяется применению препарата урсодезоксихолевой кислоты.

**Заключение.** Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, основными эффектами которого являются уменьшение выраженности инсулинорезистентности и стеатоза, липотоксичности, нормализация липидного спектра крови.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, дислипидемия, урсодезоксихолевая кислота.

**Для цитирования:** Лялюкова Е. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: гетерогенный фенотип. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты. Лечащий Врач. 2023; 7-8 (26): 19-25. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.003>

**Конфликт интересов.** Автор статьи подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Non-alcoholic fatty liver disease: a heterogeneous phenotype. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid

Elena A. Ljalykova, <https://orcid.org/0000-0003-4878-0838>, [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia

## Abstract

**Background.** Non-alcoholic fatty liver disease occupies a leading position among the causes of diffuse liver diseases, both in Russia and in the world, while there is a steady upward trend in the incidence, especially in the cohort of patients with metabolic risk factors. In Russia, over the past 7 years, the number of patients suffering from non-alcoholic fatty liver disease has increased by 10%. However, the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease appears to be much higher because the first-line imaging test, ultrasonography, has limited sensitivity. Morphological criteria of the disease is the presence of steatosis in more than 5% of hepatocytes. The disease is associated with disorders of carbohydrate metabolism – insulin resistance and is more of a general term that includes the main forms of the disease: non-alcoholic fatty hepatosis, steatohepatitis, the outcomes of which are fibrosis and cirrhosis.

**Objective.** To discuss the effects and therapeutic targets of ursodeoxycholic acid drugs in the complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease.

**Results.** The goal of therapeutic measures in non-alcoholic fatty liver disease is to prevent the development of steatosis by acting on modifiable risk factors, and if it is present, prevent the progression of steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, and reduce the risk of cardiovascular complications. Particular attention is paid to the use of the drug ursodeoxycholic acid.

**Conclusion.** The experimental and clinical data accumulated to date indicate that ursodeoxycholic acid is a pleiotropic drug, the main effects of which are: a decrease in the severity of insulin resistance and steatosis, lipotoxicity, and normalization of the blood lipid spectrum.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, dyslipidemia, ursodeoxycholic acid.

**For citation:** Ljaljukova E. A. Non-alcoholic fatty liver disease: a heterogeneous phenotype. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid. Lechaschi Vrach. 2023; 7-8 (26): 19-25. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.8.003> (In Russ.)

**Conflict of interests.** Not declared.

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующие позиции в структуре заболеваний печени как в России, так и в мире. Распространенность в популяциях составляет 25-37% [1-5]. В России за последние 7 лет число больных, страдающих НАЖБП, увеличилось на 10% [3]. При этом распространенность НАЖБП, по-видимому, значительно выше, т. к. визуализирующее исследование первой линии – ультрасонография (УСГ) имеет ограниченную чувствительность [6].

Морфологическими критериями заболевания является наличие стеатоза более чем в 5% гепатоцитов [7]. Заболевание связано с нарушениями углеводного обмена – инсулинорезистентностью и является в большей степени обобщающим термином, включающим основные формы заболевания: неалкогольный жировой гепатоз и стеатогепатит, исходами которых являются фиброз и цирроз [8]. В патогенезе НАЖБП участвуют сложные взаимодействия между факторами окружающей среды, метаболизмом и демографией, генетическими вариантами и кишечной микробиотой [9].

Различные варианты генов, участвующих в клеточном метаболизме липидов в печени, определяют генетические факторы риска НАЖБП. Наиболее значимыми локусами, влияющими на НАЖБП, являются *PNPLA3*, *TM6SF2*, *GCKR*, *MBOAT7* и *HSD17B13* [10-14]. Гены, участвующие в фибогенезе, такие как *TGF-β1*, гены синтеза коллагена 1A1 (*COL1A1*) и фактора роста тромбоцитов (*PDGF*), были гипометилированы, и их экспрессия повышалась на более тяжелых стадиях прогрессирования НАЖБП, что указывает на риск развития фиброза [15].

Хотя причинная роль определенных локусов в патогенезе НАЖБП неоспорима, становится ясно, что рост распро-

страненности НАЖБП нельзя объяснить исключительно генетическими факторами [16]. Большой спектр эпигенетических факторов, таких как ожирение матери, сахарный диабет (СД) или западная диета [17], приводит к неблагоприятной внутриутробной среде, в которой митохондриальная функция печени плода подвержена повреждению. Это воздействие вызывает метаболическое перепрограммирование плода посредством эпигенетических механизмов, способствуя пожизненному риску НАЖБП и, вероятно, утяжеляя и раннее начало, и прогрессирование заболевания [17].

НАЖБП подразделяется на два гистологических типа: а) простой стеатоз, который включает пациентов со стеатозом печени с легким воспалением или без него; и б) стеатогепатит, характеризующийся наличием воспаления и повреждения гепатоцитов с сопутствующим фиброзом или без него [18, 19].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется некротически-воспалительными изменениями в клетках печени, которые могут приводить к формированию ее цирроза и печеночной недостаточности.

НАЖБП представляет собой нозологию, включающую как НАЖБП, так и НАСГ; разница между ними заключается в разной степени воспаления и архитектурного ремоделирования, например фиброза. При этом именно дифференциальная диагностика стеатоза и стеатогепатита наряду со стадированием фиброза печени является ключевым фактором в диагностике НАЖБП, поскольку пациенты со стеатогепатитом и фиброзом подвергаются наибольшему риску развития осложнений со стороны печени и сердечно-сосудистых заболеваний.

Первичные исследования выявили распространенность подтвержденного го биопсией НАСГ среди пациентов с НАЖБП в 29,9% [20], но за послед-

ние годы этот показатель увеличился до 59,1% [21].

При подозрении на НАЖБП УСГ является визуализирующим исследованием первой линии, используемым в рутинной практике из-за его широкой доступности, низкой стоимости и безопасности. Основным его недостатком является ограниченная чувствительность. Стеатоз не выявляют, если он поражает менее 20% печени, а также у пациентов с индексом массы тела (ИМТ) > 40 [22]. Кроме того, УСГ бесполезна для дифференциации простого стеатоза от стеатогепатита.

Лабораторные тесты не всегда отражают наличие воспаления (стеатогепатита) и не являются критерием для оценки тяжести заболевания и его прогрессирования. В последние годы широко используются неинвазивные методы, расчетные индексы для оценки вероятности тяжелого гистологического поражения и необходимости биопсии печени.

В 2006 г. Bedogni и соавт. был предложен индекс FLI (Fatty Liver Index – жировой индекс печени) для оценки степени стеатоза. Индекс включает оценку уровня триглицеридов и γ-глутамилтранспептидазы в плазме крови, ИМТ и окружности талии [23].

Индекс стеатоза является точным инструментом оценки риска НАЖБП у пациентов с нарушениями углеводного обмена. Значения FLI < 30 исключают наличие стеатоза с отношением правдоподобия 0,2; значения ≥ 60 указывают на стеатоз [23].

Сывороточные маркеры исследованы, поскольку потенциальные маркеры стеатогепатита вовлечены в патофизиологические пути заболевания (апоптоз/гибель клеток, воспаление и окислительный стресс). Наиболее изученным неинвазивным маркером являются фрагменты цитокератина-18 (CK18-F), продукт апоптоза гепатоцитов [23]. К другим изученным маркерам

относятся гормоны, такие как фактор роста фибробластов 21 (FGF21) и адипонектин, с очень низкой диагностической точностью. Также были изучены маркеры окислительного стресса и воспаления, такие как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), оценивавшиеся в небольших сериях случаев или пилотных исследованиях в гетерогенных группах пациентов с противоречивыми результатами. Ни один из изученных до сих пор маркеров не позволял дифференцировать НАСГ от простого стеатоза с высокой чувствительностью и специфичностью [23]. Для повышения диагностической точности маркеров было разработано несколько прогностических моделей, совместивших некоторые из этих сывороточных биомаркеров с аналитическими параметрами и клиническими переменными, включая генетические полиморфизмы. Однако эти модели не были должным образом проверены и не рекомендуются для клинической практики [23].

Наиболее широко изученными прогностическими моделями фиброза, которые были подтверждены для различных групп пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП, а по английски metabolic dysfunction associated fatty liver disease – MAFLD), являются шкалы Fibrosis-4 (FIB-4) и NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease, то есть НАЖБП) Fibrosis Score (NFS) [23]. При FIB-4 < 1,3 значение индекса имеет отрицательную на 90% прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза (показатель фиброза по шкале Ishak – 4-6, который включает в себя раннее прогрессирование фиброза до цирроза печени). Значение FIB-4 > 2,67 имеет специфичность 95% и положительную прогностическую ценность 65% для прогрессирующего фиброза [24]. Значение индекса NFS < -1,455 является предиктором отсутствия значительного фиброза (фиброз F0-F2) [24].

Пациентам с показателями сывороточных маркеров, не свидетельствующими о значительном фиброзе, дальнейшее тестирование не требуется, и их можно повторно оценить с помощью нового измерения показателей сывороточных маркеров через год.

### Предиктор прогрессирования НАЖБП: фокус на наличие метаболических факторов

Термин НАЖБП претерпевал эволюцию на протяжении всей истории

по мере развития знаний о заболевании и методах диагностики.

В настоящее время все чаще используется упомянутый выше термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБ, или MAFLD), определяемая как накопление жира в печени при наличии метаболических изменений [8].

Поскольку НАЖБП часто ассоциируется с другими сопутствующими метаболическими заболеваниями, ее обычно считают печеночным проявлением метаболического синдрома (МС).

НАЖБП и МС связаны порочным кругом, при этом НАЖБП становится как следствием, так и причиной прогрессирования МС [25].

НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени.

Согласно консенсусу 2020 г. [8], диагноз должен основываться на визуализирующих доказательствах накопления жира в печени (наличие стеатоза) по данным УСГ, сопровождаемых одним из следующих критерии: избыточная масса тела или ожирение, СД 2 типа и/или наличие как минимум двух из следующих критерии: окружность талии  $\geq 102/88$  см у мужчин/женщин ( $\geq 90/80$  см у азиатских мужчин/женщин); артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или пациент получал специальное фармакологическое лечение; триглицериды в плазме  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 1,70$  ммоль/л) или пациент получал специальное фармакологическое лечение; холестерин липопротеинов высокой плотности в плазме  $< 40$  мг/дл ( $< 1,0$  ммоль/л) для мужчин и  $< 50$  мг/дл ( $< 1,3$  ммоль/л) для женщин, или пациент получал специальное фармакологическое лечение; предиабет: гликемия натощак – 100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л) или 140-199 мг/дл (7,8-11,0 ммоль/л) через 2 часа после теста на толерантность к глюкозе, или HbA<sub>1c</sub> – 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль); НОМА-IR (оценка модели гомеостаза для оценки индекса инсулинерезистентности)  $\geq 2,5$ ; высокочувствительный С-реактивный белок  $> 2$  мг/л.

У 90% пациентов с НАЖБП выявляется один компонент МС и более, а у 30% – все составляющие МС.

СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе выявляют у 10-75% с НАЖБП, ожирение – у 30-100%, гипертриглицеридемию – у 20-92% [25].

Российскими исследователями продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска у больных НАЖБП, среди которых наиболее часто регистрировались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия (69,9%), гиперхолестеринемия (68,8%) [2].

Считается, что прогрессирующую форму НАЖБП (т. е. НАСГ), особенно в сочетании с выраженным фиброзом, следует подозревать у пациентов из группы риска (возраст  $> 50$  лет, при наличии СД 2 типа, МС).

Метаболические факторы часто приводят к более быстрому прогрессированию НАЖБП в сторону НАСГ [26].

Коррекция образа жизни является обязательной для всех пациентов.

В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов для повышения эффективности лечения ожирения может применяться медикаментозная терапия [3].

Медикаментозная терапия показана при прогрессирующем НАСГ (связующем фиброзе и циррозе печени), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст  $> 50$  лет, СД, МС, повышенный уровень аланинаминотрансферазы – АЛТ) [3]. С целью коррекции ИМТ рекомендуются лираглутид (агонист глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1) – 0,6-1,8 мг/сут, или орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) – 120 мг/сут, либо сибутрамин (регулятор аппетита) – 10-15 мг/сут [3]. Рекомендовано хирургическое бariatрическое лечение для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений пациентам с ожирением и НАСГ, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни [3].

### Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклерозом

Данной категории пациентов рекомендовано назначение статинов с целью снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и предотвращения сердечно-сосудистого риска. Дозы статинов рассчитываются исходя из стратификации риска артериальной гипертензии: назначение статинов показано в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП [3]. На фоне применения статинов может наблюдаться снижение уровня ферментов печени, уменьшение

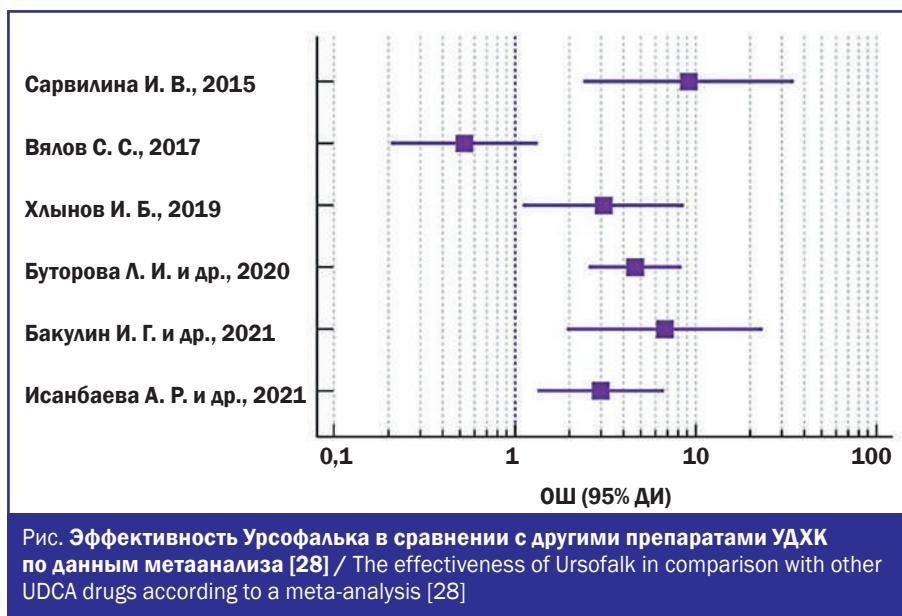


Рис. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК по данным метаанализа [28] / The effectiveness of Ursofalk in comparison with other UDCA drugs according to a meta-analysis [28]

стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Профилактическое действие липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин) объясняется некоторым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом. Рекомендовано терапию статинами комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) пациентам с НАЖБП и клинически значимым атеросклерозом с целью уменьшения гепатотоксичности статинов и усиления их гиполипидемического эффекта.

## Место УДХК в комплексной терапии НАЖБП

Печень – важная буферная система, поддерживающая уровень и сглаживающая колебания глюкозы в крови. Если концентрация глюкозы поднимается до высоких значений после приема пищи, то секреция инсулина возрастает настолько, что 2/3 всосавшейся глюкозы депонируется в печени в виде гликогена. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в множественных эффектах на состояние печени.

В данной статье речь пойдет об эффектах препарата Урсофальк, таблетки – 500 мг, суспензия – 250 мг/5 мл, флаконы, капсулы – 250 мг. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк [27].

Клинические эффекты УДХК (Урсофальк) делятся на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2-3 нед) и долгосрочные (при длительном применении) [28].

Краткосрочные эффекты имеют следующие механизмы:

- холеретический, литолитический и гипохолестеринемический: снижение уровня маркеров холестаза – щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда;
- цитопротективный и антиапототический: снижение маркеров цитолиза – АЛТ, аспартатаминотрансферазы, некрозов по данным гистологического исследования;
- иммуномодулирующий: снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома –  $\gamma$ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования.

Указанные эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, антифибротическому эффекту, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [28].

**Антиапототический эффект УДХК** включает снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, активацию рецепторов эпидермально-го фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангииоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислота-

ми, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО- $\alpha$ ; регуляцию проницаемости митохондриальной мембранны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственное связывание УДХК с ДНК [28].

**Антифибротический эффект** включает уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома С, ЩФ и лактатдегидрогеназы; ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшение дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангииоцитов; непосредственное угнетение перисинусоидального коллагенообразования [28].

**Антихолестатический эффект** с разрешением внутридолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза включает транскрипционную регуляцию каналикулярных транспортных белков; стимуляцию везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков – переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот; модуляцию апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляцию холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибилиарные сплетения); индуцирование холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата [28].

**Холеретический эффект** включает вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что

уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя таким образом экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул) [28].

**Литолитический эффект** включает уменьшение содержания холестерина в желчи и снижение ее литогенности; стимуляцию выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшение кишечной абсорбции холестерина; снижение синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы; увеличение постпрандиональной сократимости желчного пузыря [28].

**Цитопротективный эффект** с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраиваящихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой  $\alpha$ -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литехолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагаемое влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков; активацию рецепторов эпидермального фактора роста и за счет этого образование в гепатоцитах сигналов, направленных на выживание клетки, обусловливая,

таким образом, антиапоптотический эффект [28].

**Гипохолестеринемический эффект.** Основные механизмы реализации влияния УДХК на липидный обмен состоят из подавления синтеза холестерина в печени путем торможения ГМК-КоА-редуктазы, уменьшения кишечной абсорбции холестерина и повышения экскреции холестерина в желчь. Применение комбинации Урсофалька и статинов позволяет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов [28].

**Иммуномодулирующий эффект** с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления включает снижение пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангтио-цитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсибилизованных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижение атаки иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь IgM, на клетки печени, что уменьшает продукцию аутоантител — оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, ФНО- $\alpha$ , ВΥА- $\gamma$ ); коррекцию естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; модулирование активации ядерного рецептора стероидов за счет структурного сходства УДХК со стероидными гормонами [28].

**Антиоксидантный эффект** включает защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранный резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним

из производных УДХК, таким образом, можно предположить, что препарат имеет дополнительный кардиопротективный эффект [28].

**Противовоспалительный эффект** включает снижение продукции провоспалительных цитокинов, фагоцитоза, перекисного окисления; снижение патологической активации циклооксигеназы-2 под влиянием литогенности желчи, уменьшающейся за счет литолитического и холеретического эффектов [28].

**Антитоксический эффект** в отношении печени и центральной нервной системы включает торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; нейропротективное действие; индукцию CYP3A4 в печени; проникновение через гематоэнцефалический барьер и непосредственное ингибирование синтеза оксида азота клетками микроглии [28].

**Противоопухолевой эффект:** блокирование «диких» типов гена Ras; подавление на раковых клетках циклооксигеназы-2.

**Эффект уменьшения инсулинерезистентности** включает активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии [28].

**Ассоциация НАЖБП и желчнокаменной болезни.** НАЖБП и желчнокаменная болезнь — метаболически-ассоциированные заболевания, которые нередко выявляются у одного и того же пациента, что безусловно ассоциировано с общими факторами риска развития заболеваний (ожирение, инсулинерезистентность, гипер- и дислипидемия), а также анатомо-физиологическими особенностями пищеварительной системы [29].

По данным исследований, применение препарата Урсофальк обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в Европейском

Союзе и Японии. Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности препарата Урсофальк перед другими препаратами УДХК, продемонстрировано в недавнем мetaанализе Ю. А. Кучерявого и соавт. (2022 г.) [30, 31].

## Заключение

В обзоре литературы, посвященном анализу экспериментальных, клинических исследований и гайдлайнов разных стран по ведению пациентов с НАЖБП, была положительно оценена возможность применения УДХК для лечения больных НАЖБП. Применение УДХК (референтный препарат Урсофальк) способствует уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности, прогрессирования фиброза печени, оказывает выраженный метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшая инсулинерезистентность. Урсофальк является препаратом выбора для первичной и вторичной профилактики НАЖБП и сердечно-сосудистой патологии. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. ■

## Литература/References

1. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelaifi D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84.
2. Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: мetaанализ. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5). DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155.  
[Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyi Yu. A. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Russia: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (5). DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202155 (In Russ.)]
3. Ивашин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Трошина Е. А., Шестакова М. В., Маев И. В., Бредер В. В., Гейвандова Н. И., Дощцин В. Л., Дудинская Е. Н., Ершова Е. В., Кодзоева Х. Б., Комшилова К. А., Корочанская Н. В., Майоров А. Ю., Мишина Е. Е., Надинская М. Ю., Никитин И. Г., Погосова Н. В., Тарзиманова А. И., Шамхалова М. Ш. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022; 32 (4): 104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
4. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., Ройтберг Г. Е., Хлынова О. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакудин И. Г., Бакулина Н. В., Буеверов А. О., Виницкая Е. В., Волынец Г. В., Еремина Е. Ю., Гриневич В. Б., Долгушина А. И., Казолин А. Н., Кашина Е. И., Козлова И. В., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Кравчук Ю. А., Ли Е. Д., Лоранская И. Д., Махов В. М., Мехтиев С. Н., Новикова В. П., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Радченко В. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Сайфутдинов Р. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Стефанюк О. В., Тарасова Л. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хавкин А. И., Цыганова Ю. В., Шархун О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.  
[Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raikhelson K. L., Okovityi S. V., Drapkina O. M., Maev I. V., Martynov A. I., Roitberg G. E., Khlyanova O. V., Abdulganieva D. I., Alekseenko S. A., Ardatskaya M. D., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Bueverov A. O., Viniitskaya E. V., Nikitin I. G., Pogosova N. V., Tarzimanova A. I., Shestakova M. V., Maev I. V., Breder V. V., Geivandova N. I., Doschitsin V. L., Dudinskaya Ye. N., Ershova Ye. V., Kodzoeva Kh. B., Komshilova K. A., Korochanskaya N. V., Maiorov A. Yu., Mishina Ye. Ye., Nadinskaya M. Yu., Nikitin I. G., Pogosova N. V., Tarzimanova A. I., Shamkhalova M. Sh. Clinical guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver, the Russian Gastroenterological Association, the Russian Association of Endocrinologists, the Russian Association of Gerontologists and Geriatrics and the National Society of Preventive Cardiology for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2022; 32 (4):104-140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140> (In Russ.)]
5. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A. M.A., Vesca C. M., Toma M. M., Bustea C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11 (4): 689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689.
6. De Lucia Rolfe E., Brage S., Sleigh A., Finucane F., Griffin S. J., Wareham N. J., Ong K. K., Forouhi N. G. Validity of ultrasonography to assess hepatic steatosis compared to magnetic resonance spectroscopy as a criterion method in older adults. *PLoS One*. 2018; 13 (11): e0207923. DOI: 10.1371/journal.pone.0207923. PMID: 30475885; PMCID: PMC6258232.
7. Kleiner D. E., Makhlof H. R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis*. 2016; 20 (2): 293-312. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.011.
8. Eslam M., Sanyal A. J., George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020 Feb 8. DOI: 10.1053/gastro.2019.11.312.
9. Caviglia G. P., Rosso C., Fagoonee S., Saracco G. M., Pellicano R. Liver fibrosis: The 2017 state of art. *Panminerva Med*. 2017; 59: 320-331.
10. Stattermayer A. F., Traussnigg S., Dienes H. P., Aigner E., Stauber R., Lackner K., Hofer H., Stift J., Wrba F., Stadlmayr A., et al. Hepatic steatosis in Wilson disease Role of copper and PNPLA3 mutations. *J. Hepatol*. 2015; 63: 156-163.
11. Gellert-Kristensen H., Richardson T. G., Davey Smith G., Nordestgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S. Combined Effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 Variants on Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma in the General Population. *Hepatology*. 2020; 72: 845-856.
12. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., Tanaka S., Sumida Y., Yasui K., Takahashi M., et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0185490.

13. *Donati B., Dongiovanni P., Romeo S., Meroni M., McCullough A., Miele L., Petta S., Maier S., Rosso C., De Luca L., et al.* MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. *Sci. Rep.* 2017; 7: 4492.
14. *Gellert-Kristensen H., Nordsgaard B. G., Tybjaerg-Hansen A., Stender S.* High Risk of Fatty Liver Disease Amplifies the Alanine Transaminase-Lowering Effect of a HSD17B13 Variant. *Hepatology.* 2020; 71: 56-66.
15. *Murphy S. K., Yang H., Moylan C. A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M. F., Garrett M. E., Ashley-Koch A., Suzuki A., Tillmann H. L., et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013; 145: 1076-1087.
16. *Jonas W., Schurmann A.* Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol. Metab.* 2020; 101111.
17. *Baker P. R., 2nd, Friedman J. E.* Mitochondrial role in the neonatal predisposition to developing nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Investig.* 2018; 128: 3692-3703.
18. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67: 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
19. **EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.** *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>. 27062661. Search in Google ScholarPubMed.
20. *Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A. J., Natale S., Forlani G., Melchionda N.* Nonalcoholic fatty liver disease: A feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001; 50: 1844-1850.
21. *Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64: 73-84.
22. *De Lucia Rolfe E., Brage S., Sleigh A., Finucane F., Griffin S. J., Wareham N. J., Ong K. K., Forouhi N. G.* Validity of ultrasonography to assess hepatic steatosis compared to magnetic resonance spectroscopy as a criterion method in older adults. *PLoS One.* 2018; 13 (11): e0207923. DOI: 10.1371/journal.pone.0207923. PMID: 30475885; PMCID: PMC6258232.
23. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., Masutti F., Passalacqua M., Castiglione A., et al.* The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>.
24. *Guerra-Ruiz A. R., Casals G., Irizubietta P., Lalana M., Leis A., López R. M., Crespo J.* (In Russ.)
- Morales-Ruiz M.* "Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease" *Advances in Laboratory Medicine. Avances en Medicina de Laboratorio.* 2021; 2 (2): 199-208. <https://doi.org/10.1515/almed-2021-0009>.
25. *Radu F., Potcovaru C.-G., Salmen T., Filip P. V., Pop C., Fierbințeanu-Braticievici C.* The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics.* 2023; 13: 614. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040614>.
26. *Mazloomzadeh S., Karami Zarandi F., Shoghi A., Dinmohammadi H.* Metabolic Syndrome, Its Components and Mortality: A Population-Based Study. *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2019; 33: 11.
27. Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (State register of medicines. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ.)
28. *КучерявыЙ Ю. А., ЧЕРЕМУШКИН С. В.* Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2022; 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-terapevticheskoy-effektivnosti-referentnogo-preparata-ursodezoksiholevoy-kislotoy-i-ego-analogov-v-rastvorenii-biliarnogo> (дата обращения: 08.08.2023). *[Kucheryavyi Yu. A., Cheremushkin S. V.* Evaluation of the therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the dissolution of biliary sludge: a meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2022. № 12. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-terapevticheskoy-effektivnosti-referentnogo-preparata-ursodezoksiholevoy-kislotoy-i-ego-analogov-v-rastvorenii-biliarnogo> (Accessed: 08.08.2023). (In Russ.)]
29. *Казюлин А. Н.* Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *РМЖ.* 2017; 17: 1248-1257. [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_ursodezoksiholevoy\\_kislotoy\\_v\\_terapii\\_nealkogolnoy\\_ghirovoy\\_bolezni\\_pecheni\\_na\\_raznyh\\_stadiyah\\_zabolevaniya\\_steatoz\\_steatogepatit\\_fibrozcirroz/#ixzz89OrweUKb](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_ursodezoksiholevoy_kislotoy_v_terapii_nealkogolnoy_ghirovoy_bolezni_pecheni_na_raznyh_stadiyah_zabolevaniya_steatoz_steatogepatit_fibrozcirroz/#ixzz89OrweUKb) [Kazjulin A. N. The place of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/ cirrhosis. *RMJ.* 2017; 17: 1248-1257. [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_ursodezoksiholevoy\\_kislotoy\\_v\\_terapii\\_nealkogolnoy\\_ghirovoy\\_bolezni\\_pecheni\\_na\\_raznyh\\_stadiyah\\_zabolevaniya\\_steatoz\\_steatogepatit\\_fibrozcirroz/#ixzz89OrweUKb](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_ursodezoksiholevoy_kislotoy_v_terapii_nealkogolnoy_ghirovoy_bolezni_pecheni_na_raznyh_stadiyah_zabolevaniya_steatoz_steatogepatit_fibrozcirroz/#ixzz89OrweUKb) (In Russ.)]
30. *Цуканов В. В., Каспаров Э. В., Тонких Ю. Л., Васютин А. В.* Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *РЖГК.* 2015; 4: 34-38 [Cukanov V. V., Kasparov Je. V., Tonkih Ju. L., Vasjutin A. V. Novye aspekty nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. RZhGGK. 2015; 4: 34-38. (In Russ.)] [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_ursodezoksiholevoy\\_kislotoy\\_v\\_terapii\\_nealkogolnoy\\_ghirovoy\\_bolezni\\_pecheni\\_na\\_raznyh\\_stadiyah\\_zabolevaniya\\_steatoz\\_steatogepatit\\_fibrozcirroz/#ixzz89OsXmEJT](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_ursodezoksiholevoy_kislotoy_v_terapii_nealkogolnoy_ghirovoy_bolezni_pecheni_na_raznyh_stadiyah_zabolevaniya_steatoz_steatogepatit_fibrozcirroz/#ixzz89OsXmEJT) [Tsukanov V. V., Kasparov E. V., Tonkih Yu. L., Vasjutin A. V. New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *RZhGGK.* 2015; 4: 34-38. [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_ursodezoksiholevoy\\_kislotoy\\_v\\_terapii\\_nealkogolnoy\\_ghirovoy\\_bolezni\\_pecheni\\_na\\_raznyh\\_stadiyah\\_zabolevaniya\\_steatoz\\_steatogepatit\\_fibrozcirroz/#ixzz89OsXmEJT](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_ursodezoksiholevoy_kislotoy_v_terapii_nealkogolnoy_ghirovoy_bolezni_pecheni_na_raznyh_stadiyah_zabolevaniya_steatoz_steatogepatit_fibrozcirroz/#ixzz89OsXmEJT) (in Russ.)]
31. *Морозов С. В., КучерявыЙ Ю. А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 28 с. *[Morozov S. V., Kucheryavyi Yu. A.* Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use. Manual for doctors. M.: 4TE Art. 2011. 28 p. [https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto\\_ursodezoksiholevoy\\_kislotoy\\_v\\_terapii\\_nealkogolnoy\\_ghirovoy\\_bolezni\\_pecheni\\_na\\_raznyh\\_stadiyah\\_zabolevaniya\\_steatoz\\_steatogepatit\\_fibrozcirroz/#ixzz89OtA5yOk](https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Mesto_ursodezoksiholevoy_kislotoy_v_terapii_nealkogolnoy_ghirovoy_bolezni_pecheni_na_raznyh_stadiyah_zabolevaniya_steatoz_steatogepatit_fibrozcirroz/#ixzz89OtA5yOk) (in Russ.)]

#### Сведения об авторе:

**Лялюкова Елена Александровна**, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644037, Россия, Омск, ул. Петра Некрасова, 5; [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

#### Information about the author:

**Elena A. Ljaljukova**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine of the Faculty of Additional Professional Education at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Omsk State Medical University of the Ministry of Health of Federation; 5 Petr Nekrasov str., Omsk, 644037, Russia; [lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

Поступила/Received 01.08.2023

Поступила после рецензирования/Revised 05.08.2023

Принята в печать/Accepted 10.08.2023