

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: патогенетические параллели

Г. Ю. Кнорринг¹

И. Г. Пахомова²

Ю. В. Седякина³

С. С. Курджиева⁴

¹ Российский университет медицины, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, knorring@mail.ru

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

³ Российский университет медицины, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, sedyakinayulia@gmail.com

⁴ Российский университет медицины, Москва, Россия, kafedrakf@mail.ru

Резюме

Введение. Последними исследованиями и руководствами неалкогольная жировая болезнь печени признается междисциплинарной проблемой на стыке гастроэнтерологии, кардиологии и эндокринологии. Возросший в последние годы интерес к неалкогольной жировой болезни печени как самому распространенному хроническому заболеванию определяет эту патологию как вносящую вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Проведенные исследования последовательно раскрывают сложные механизмы взаимовлияния сосудистой патологии и неалкогольной жировой болезни печени, а также нарушений обмена углеводного и жирового обмена.

Цель работы. Обзорная статья рассматривает патогенетические пути влияния неалкогольной жировой болезни печени на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от факторов риска и коморбидности. Показана четкая ассоциация неалкогольной жировой болезни печени с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что подчеркивает взаимозависимость этих коморбидных состояний.

Результаты. В течении неалкогольной жировой болезни печени можно выделить несколько патогенетических механизмов — ударов (толчков), тесно сопряженных с метаболическими нарушениями, влияющими на развитие широкого круга сердечно-сосудистой и эндокринной патологии. Также показано отрицательное влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие, течение и прогноз хронической болезни почек, злокачественных новообразований ряда локализаций, цирроза и рака печени. Однако существуют доказательства того, что контроль и патогенетически обоснованная терапия неалкогольной жировой болезни печени с коррекцией метаболических и сопутствующих сосудистых нарушений способны положительно повлиять на течение как самого заболевания, так и коморбидных состояний. Обсуждаются роль препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольной жировой болезни печени и влияние этой терапии на течение ассоциированных заболеваний и состояний. Отмечено наличие плеiotропных эффектов урсодезоксихолевой кислоты в первую очередь на гепатоциты с реализацией антиоксидантного, цитопротективного и антифибротического действия, а также метаболическое действие — гиполипидемический эффект, снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, положительное влияние на параметры гликемии.

Заключение. Сложные взаимозависимые механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени, сосудистой и эндокринной патологии требуют дальнейшего изучения и уточнения, в том числе для разработки новых и оценки имеющихся подходов к ведению пациентов с подобными состояниями и заболеваниями, к числу которых относится и применение урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г., Седякина Ю. В., Курджиева С. С. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: патогенетические параллели. Лечащий Врач. 2024; 8 (27): 8-14. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: pathogenetic parallels

German Yu. Knorring¹

Inna G. Pakhomova²

Yulia V. Sedyakina³

Svetlana S. Kurdzhieva⁴

¹ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4391-2889>, knorring@mail.ru

² V. A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

³ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2487-5509>, sedyakinayulia@gmail.com

⁴ Russian University of Medicine, Moscow, Russia, kafedrakf@mail.ru

Abstract

Background. Recent studies and guidelines recognize non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as an interdisciplinary problem at the intersection of gastroenterology, cardiology and endocrinology. The increased interest in NAFLD in recent years, as the most common chronic disease, identifies this pathology as a participant in the development and progression of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. The studies carried out consistently reveal the complex mechanisms of mutual influence of vascular pathology and NAFLD, as well as carbohydrate and fat metabolism disorders.

Objective. The review article examines the pathogenetic pathways of the influence of NAFLD on the development and progression of cardiovascular diseases depending on risk factors and comorbidity. A clear association of NAFLD with obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes, as well as with cardiovascular diseases has been shown, which emphasizes the interdependence of these comorbid conditions.

Results. Analysis of the course of NAFLD identifies several pathogenetic mechanisms — shocks (shocks), closely associated with metabolic disorders that affect the development of a wide range of pathologies, cardiovascular and endocrine. The negative impact of NAFLD on the development, course and prognosis of chronic kidney disease, malignant neoplasms of a number of localizations, as well as cirrhosis and liver cancer has also been shown. However, there is evidence that control and pathogenetically based therapy of NAFLD with correction of metabolic and concomitant vascular disorders can positively affect the course of both the disease itself and comorbid conditions. The role of ursodeoxycholic acid (UDCA) drugs in the treatment of NAFLD and the impact of this therapy on the course of associated diseases and conditions are discussed. The presence of pleiotropic effects of UDCA was noted, primarily on hepatocytes with the implementation of antioxidant, cytoprotective and antifibrotic effects, as well as metabolic effects: hypolipidemic effect, reduction in the level of total cholesterol and low-density lipoproteins, and a positive effect of UDCA on glycemic parameters.

Conclusion. The complex interdependent mechanisms of the development of NAFLD, vascular and endocrine pathologies require further study and clarification, including the development of new and evaluation of existing approaches to the management of patients with similar conditions and diseases, which include the use of ursodeoxycholic acid.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, ursodeoxycholic acid

For citation: Knorring G. Yu., Pakhomova I. G., Sedyakina Yu. V., Kurdzhieva S. S. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: pathogenetic parallels. Lechaschi Vrach. 2024; 7 (27): 8-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.8.001>

Conflict of interests. Not declared.

Чуть более ста лет назад великий русский терапевт Георгий Федорович Ланг (1875-1948) предположил, что между ожирением и артериальной гипертензией (АГ), нарушениями углеводного обмена и подагрой имеется четкая связь [1]. Еще более 60 лет исследований потребовались, чтобы к 1988 г. Джеральд М. Ривен (G. M. Reaven), именуемый на Западе отцом инсулинотерапии, ввел понятие «метаболический синдром X», который включал в себя АГ, дислипотеинемии, гипертриглицеридемию, гиперинсулинемию и нарушение толерантности к глюкозе [2]. Метаболический синдром (МС) — это комплекс взаимосвязанных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 1999) и Национальной образовательной программы США по снижению уровня холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III — NCEP ATP III, 2001) [3]. Основными компонентами МС являются нарушения углеводного обмена, абдоминальное ожирение, дислипидемия и АГ.

В последние годы в качестве активного участника метаболических нарушений при МС, ССЗ и СД 2-го типа стала рассматриваться и неалкогольная жировая болезнь печени

(НАЖБП) как самое распространенное хроническое заболевание в индустриальных странах мира и наиболее частое из диффузных заболеваний печени в России (до 71,6%) [4, 5]. В развитых странах Европы НАЖБП встречается у 20-30% взрослого населения, в Азии — у 5-18% и примерно у 31-35% жителей Ближнего Востока и Южной Америки, что акцентирует внимание в том числе и на алиментарном компоненте генеза [6, 7]. В России проведено несколько эпидемиологических исследований НАЖБП: в 2007-2008 гг. она была выявлена у 27% пациентов амбулаторной практики [8]. В 2013-2014 гг., по данным исследования DIREG 2, ее распространенность у амбулаторных пациентов увеличилась до 37,1% [9].

НАЖБП в значительной мере ассоциирована с МС и рассматривается как его компонент или печеночная манифестация [10, 11]. Имеет место четкая ассоциация НАЖБП с ожирением, СД 2-го типа, ССЗ и хронической болезнью почек (ХБП). Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. Отсюда следует вывод, что правильное ведение НАЖБП может положительно повлиять на течение коморбидных состояний и наоборот.

НАЖБП — этиологически неоднородное заболевание, объединенное общим патоморфологическим феноменом: избыточным накоплением нейтрального жира — триглицеридов (ТГ) и свободных жирных кислот (СЖК) как внутри гепатоцитов, так и внеклеточно с прогрессирующим асептическим воспалением и последующим фиброзом. Группа международных экспертов предложила использовать вместо НАЖБП термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», который, по экспертному мнению, более адекватно отражает сущность заболевания [12]. Предложение связано с тем, что болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАЖБП И ВЗАИМОСВЯЗЬ С ССЗ

В патогенезе НАЖБП выделяют несколько основных патогенетических механизмов — так называемых ударов или толчков. При ожирении в роли первого толчка выступает первичное накопление СЖК и ТГ в гепатоците. Печень становится местом накопления ТГ, которые синтезируются из пищевых жирных кислот (ЖК) или углеводов — глюкозы и фруктозы [13]. При инсулинорезистентности (ИР) и СД источником ЖК становится липолиз ТГ из жировой клетчатки, а при отсутствии ожирения без пищевой перегрузки ЖК образующийся нейтральный жир накапливается в подкожной бурой жировой клетчатке как источник резервной энергии под воздействием ряда гормонов и медиаторов [14].

Дальнейшее отложение жира (в печени, поджелудочной железе, миокарде и даже скелетных мышцах) происходит после перегрузки жировой ткани циркулирующими в крови ТГ. В итоге печень становится местом накопления ТГ, а бурая жировая ткань — резервуаром энергетических субстратов [15]. Подобное накопление ТГ (как в жировой ткани, так и экстраклеточное) сопровождается повреждением части гипертрофированных адипоцитов или гепатоцитов, к ним впоследствии мигрируют активированные иммунocyты (макрофаги), которые выделяют цитокины и активируют иммунные реакции замедленного типа — развивается хроническое системное воспаление [16].

Измененная жировая ткань выделяет семейство так называемых перилипинов, из которых для патогенеза НАЖБП важное значение имеют адипонектин и лептин [5]. Перегруженные жиром ткани снижают или теряют чувствительность к регулирующему воздействию инсулина и других регуляторных гормонов и медиаторов, развивается ИР. Фактически печень принимает на себя функции белой жировой ткани — синтезирует провоспалительные и прогипергликемические перилипины, что углубляет ИР. Сегодня известно, что ИР имеет полигенный характер, у каждого конкретного пациента на тканевом и системном уровне есть отличия в гормонально-медиаторном оркестре, при этом достаточно много пациентов остаются «метаболически здоровыми» даже при тяжелом ожирении [17].

ИР приводит к гиперпродукции инсулина и переключает обмен веществ с окисления глюкозы на β -окисление жира. Как в мышечной ткани, так и в печени и в мозге СЖК конкурируют с глюкозой как ключевым энергетическим субстратом, однако этот путь выработки энергии сопряжен с развитием феномена липотоксичности — вторым толчком патогенеза НАЖБП и главной причиной развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Оксидативный стресс в гепатоцитах активирует липолиз и нарушает синтез ЖК в митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме. Также

липотоксичность приводит к появлению в гепатоцитах большого количества свободных перекисей, которые активно повреждают полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) фосфолипидов клеточных мембран — цитоплазматической мембраны клетки и, главное, мембран, из которых состоят сами митохондрии и эндоплазматический ретикулум [18–20].

Повреждение и разрушение ПНЖК фосфолипидов нарушают структуру, метаболическую активность и сигнальную функцию клеточных мембран, мембранных органелл и самих клеток, перекиси также опасны для ДНК и РНК гепатоцитов. Липотоксичность запускает апоптоз последних, в паренхиме печени на фоне жировой инфильтрации развиваются первичное хроническое воспаление и фиброз — основа НАСГ [21]. При этом по современным представлениям НАСГ считается мультисистемным заболеванием из-за его ключевой роли в атерогенезе и формировании кардиометаболического континуума [22].

Показано увеличение риска развития СД 2-го типа, ССЗ, ХБП, а также рака печени и толстой кишки у пациентов с НАСГ [23]. НАСГ в 6–10 раз увеличивает риск смерти от цирроза и рака печени, в 5 раз — от ССЗ независимо от всех других сердечно-сосудистых рисков [24].

Вследствие нарушения функции клеточных мембран и прямого подавления синтеза желчных кислот при НАСГ в гепатоците нарушаются основные пути утилизации избытков холестерина (ХС) — синтез из ХС желчных кислот и активный транспорт ХС в желчь [25]. Нарушение вязкости, текучести и метаболической активности клеточных мембран является универсальным патогенетическим механизмом формирования тканевых и системных осложнений НАСГ — апоптоза гепатоцитов, нарушения метаболического ресурса печени и организма в целом, дислипидемии, билиарной недостаточности. Свободный ХС легко проникает в клеточные мембраны и уменьшает относительное содержание эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) — основных метаболически активных компонентов мембраны, обеспечивающих ее вязкость и текучесть. Инфильтрация ХС особенно негативно влияет на метаболическую активность митохондрий, эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, изменяя соотношение ХС/ЭФЛ (в частности, фосфатидилхолина) в мембранах [11, 16].

Таким образом, НАСГ приводит к кардинальному нарушению метаболизма ХС и накоплению в печени его прекурсоров, а также формирует второй важнейший фактор атерогенеза — системное воспаление. С клинической точки зрения развитие НАСГ сопровождается мультисистемными проявлениями раннего атеросклероза и ССЗ [26, 27]. В проведенном метаанализе 27 перекрестных исследований установлена связь между НАСГ и маркерами субклинического течения атеросклероза при ССЗ и МС:

- уменьшение эластичности артерий — 6 исследований;
- нарушение вазодилатации (эндотелиальная дисфункция) — 7 исследований;
- увеличение толщины комплекса «интима — медиа» сонных артерий — 16 исследований;
- повышенная кальцификация коронарных артерий — 7 исследований [28].

У пациентов с НАСГ вследствие нарушения обмена высокоэнергетических фосфатов и ИР увеличивается толщина эпикардального жира, развиваются ранние изменения субстратного метаболизма миокарда, приводящие к диастолической дисфункции сердца, ранней гипертрофии миокарда левого желудочка, жировой дистрофии и очаговому фиброзу миокарда с увеличением риска развития застойной сердечной недостаточности [29]. При верифицированных ССЗ

у пациентов с НАСГ раньше образуются атеросклеротические бляшки в коронарных и каротидных артериях, увеличивается прокоагулянтная активность плазмы, чаще развиваются безболевая ишемия миокарда, фибрилляция предсердий и желудочковые нарушения ритма сердца [26, 27].

Значимость влияния НАЖБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показана и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где выявлена ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [30]. Авторы отметили в выводах, что стеатоз на 70% увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с пациентами с неизменной печенью, а также что стеатоз оставался независимо связанным со смертельными рисками для пациента даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

Отмечаются различия или перевес в сторону одного или нескольких метаболических механизмов, действие которых способствует увеличению содержания ТГ и ХС в паренхиме печени:

- повышенное поступление ТГ или ЖК из пищи или жировой ткани (ИР, прием глюкокортикоидов, экстремальное голодание);
- усиление синтеза СЖК в печени (при избытке углеводов в рационе, синдроме мальабсорбции любой этиологии, еюноилоанастомозе);
- нарушение выведения ТГ из печени вследствие уменьшения синтеза апопротеинов, необходимых для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) (при белковой недостаточности, голодании, синдроме мальабсорбции, подавлении синтеза белка под действием четыреххлористого углерода, фосфора, больших доз тетрациклина);
- подавление окисления СЖК (холестаз, генетические нарушения глюкуроноизации);
- нарушение образования и/или транспорта апопротеинов и липопротеидов вследствие дефектов задействованных ферментов или транспортеров (интоксикации, беременность, наследственные болезни).

Увеличение секреции ХС гепатоцитами одновременно приводит к уменьшению выработки первичных желчных кислот — развитию билиарной недостаточности и еще большему уменьшению растворимости холестерина. В общем смысле этот механизм всегда сопутствует прогрессирующему атерогенезу, пожилому возрасту и терапии статинами. Накопление ХС в гепатоцитах может также происходить при DOWN-регуляции ключевого фермента CYP7α цитохрома P450. При помощи CYP7α в гепатоцитах из ХС ежедневно синтезируется около 500 мг новых желчных кислот взамен тех, что были выведены с фекалиями (около 5% общего пула). Этот метаболический путь является основным не только для синтеза желчных кислот, но и для утилизации избытка ХС, поскольку приводит к утилизации до 80% ХС, циркулирующего в плазме [31].

Активность CYP7α увеличивается при уровне ХС в рационе более 2%, и происходит это посредством активации ядерных рецепторов LXR, регулирующих экспрессию гена, кодирующего активность этого фермента [32]. Активная реабсорбция желчных кислот из кишечника тормозит CYP7α и синтез желчных кислот ХС в гепатоцитах. Цель этого тонкого механизма — защита гепатоцитов и холангиоцитов от избыточного накопления желчных кислот, обладающих токсичным детергентным действием [33, 34].

На первый взгляд, это плохо и должно увеличивать литогенность желчи вследствие снижения секреции желчных кислот. Однако изучение молекулярных механизмов ауторегуляции синтеза желчных кислот недавно привело к более тонкому пониманию их ключевого регулирующего влияния на метаболизм ХС, ТГ и самих себя. В 1999 г. почти одновременно были опубликованы результаты исследований, впервые показавших, что соли желчных кислот являются прямыми активаторами ядерных рецепторов FXRα (NR1H4), регулирующих экспрессию генов, участвующих в секреции, транспорте и метаболизме первичных желчных кислот, ХС и ТГ как гепатоцитах, так и в плазме [35–37]. Подавление синтеза новых желчных кислот в цитозоле гепатоцита происходит посредством активации FXR при высокой концентрации желчных кислот, поступающих из энтерогепатической циркуляции. Однако стимуляция FXR также увеличивает скорость захвата желчных кислот из плазмы посредством переносчиков OATP (SLC21) и NTCP (SLC10A1) и активирует экскрецию солей желчных кислот в первичные желчные каналы переносчиком BSEP (ABCB11).

Одновременно стимуляция FXR активирует переносчик MDR3, секретирующий в желчь фосфатидилхолин. Следовательно, интегрально активная энтерогепатическая циркуляция обеспечивает включение многокомпонентного механизма защиты гепатоцитов от токсичности желчных кислот при одновременном уменьшении сатурации ХС в желчи и снижении риска образования желчных камней [38, 39]. При НАЖБП у больных с синдромом мальабсорбции в процессе энтерогепатической циркуляции происходит перманентная потеря желчных кислот, которая, как это ни парадоксально, также приводит к накоплению в печени ТГ и ЛПОНП, которые ежедневно расходуются на синтез ХС и новых желчных кислот.

Активация FXR предотвращает накопление ТГ и ЛПОНП в печени, висцеральной клетчатке и плазме. При этом в печени действительно накапливается ХС, который в данный момент не нужен для синтеза желчных кислот. Однако одновременно стимуляция FXR активирует экскрецию не этерифицированного ХС в желчь при помощи переносчика ABCG5/8 [40]. Позднее было установлено, что эндогенные желчные кислоты также являются сигнальными молекулами для рецепторов TGR5 к G-протеину, стимуляция которых приводит к увеличению энергетического обмена организма путем активации тиреоидных гормонов [41]. В эксперименте на мышах оказалось, что добавление холевой кислоты к высококалорийному рациону позволяет предотвратить ожирение и развитие ИР путем увеличения липолиза в бурой жировой клетчатке.

Таким образом, активная физиологическая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот в условиях сбалансированного рациона питания служит надежной профилактикой не только образования желчных камней, но и развития жировой болезни печени с липидным квартетом и ИР [42, 43].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП: РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Принципиально важным в лечении НАЖБП является профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза, а также снижение кардиометаболических факторов риска [11, 44]. При этом используются как немедикаментозные меры (диета и физическая активность), так и медикаментозная коррекция.

К немедикаментозным мерам относятся модификация образа жизни, оптимизация физической активности, снижение массы тела, диетическая коррекция (ограничение калорийности, средиземноморский вариант питания). Важно под-

черкнуть, что данный подход позволяет не только уменьшить содержание жира в печени, но и значительно снизить риски кардиометаболических осложнений. Так, было показано, что скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении 6 мес и более приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [46]. А снижение массы тела на 5% ассоциировано с регрессией стеатоза и более чем на 10% – фиброза печени [47]. Таким образом, немедикаментозные мероприятия являются ключевым направлением в лечении НАЖБП.

Несмотря на актуальность проблемы НАЖБП и понимание механизмов ее развития, лекарственные препараты (ЛП), предлагаемые для терапии данного заболевания, не обладают возможностью его вылечить. Вместе с тем в клинической практике достаточно широко применяются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые обладают плеiotропными эффектами и способны оказывать на гепатоциты антиоксидантное, цитопротективное и антифибротическое действие [44–48].

Кроме того, УДХК обладает собственным гиполипидемическим эффектом – снижает уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности [49]. Вместе с тем механизмы, участвующие в снижении уровня ХС при назначении УДХК, полностью не выяснены.

Положительное влияние УДХК на параметры гликемии (уровень глюкозы в крови натощак, концентрацию гликозилированного гемоглобина и индекс ИР) как еще одного кардиометаболического фактора риска было показано в систематических обзорах и метаанализе [50, 51].

Важно отметить необходимость сочетания немедикаментозных мер и рациональной длительной фармакотерапии. Прием препаратов УДХК рекомендуется продолжать курсом не менее 6 месяцев, при необходимости назначается и более длительная терапия. Препарат может быть назначен при всех формах НАЖБП, особенно у пациентов с различными формами коморбидности, начиная со стадии стеатоза [51]. Кроме того, УДХК может быть рекомендована пациентам на всех стадиях НАЖБП, так как снижает основные риски данного заболевания: риск трансформации в цирроз и сердечно-сосудистые риски, неразрывно и доказательно ассоциированные с НАЖБП, а также способствует улучшению гистологической картины и восстановлению печени [44, 52].

Среди разнообразия ЛП УДХК, представленных на фармацевтическом рынке России, выделяется референтный для Евросоюза и РФ препарат Урсофальк®. Этот статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, также немаловажна скорость достижения максимального эффекта [53]. Показано, что Урсофальк обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и печени по сравнению с другими препаратами УДХК, произведенными в ЕС и Японии [54].

Также преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в РФ, было продемонстрировано динамикой растворения билиарного сладжа: спустя 3 месяца эффективность растворения сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что примерно в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК ($p < 0,05$). Достоверная разница в эффективности растворения сладжа между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно, рис.) [55].

Урсофальк может быть рекомендован как препарат выбора для коррекции метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП и ассоциированными сосудистыми нарушениями и заболеваниями.

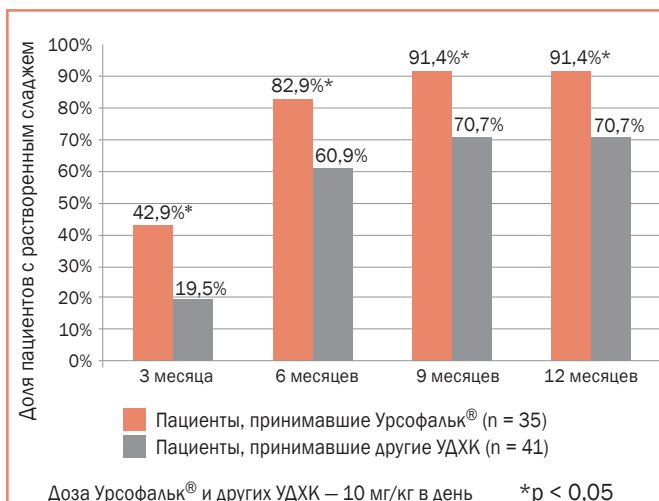


Рис. Сравнительная эффективность Урсофалька и других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа [53] / Comparative efficacy of Ursafalk and other UDCA preparations in the dissolution of biliary sludge [53]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАЖБП не только представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в мире, но и достаточно часто ассоциирована с ожирением, СД 2-го типа и ССЗ. Ведение таких коморбидных пациентов требует от клинициста рационального подхода как к диагностике, так и к терапии, в том числе в содружестве с другими специалистами (кардиологами, эндокринологами и т. д.). Назначение препаратов УДХК с учетом плеiotропных эффектов представляется вполне обоснованным на любой стадии стеатоза печени, при этом курс терапии должен быть длительным. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи – Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г.
Написание текста – Пахомова И. Г., Курджиева С. С.
Редактирование – Седякина Ю. В., Кнорринг Г. Ю.
Утверждение окончательного варианта статьи – Кнорринг Г. Ю., Пахомова И. Г., Седякина Ю. В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Knorring G. Yu., Pakhomova I. G.
Text development – Pakhomova I. G., Kurdzhieva S. S.
Editing – Sedyakina Yu. V., Knorring G. Yu.
Approval of the final version of the article – Knorring G. Yu., Pakhomova I. G., Sedyakina Yu. V.

Литература/References

1. Ланг Г. Ф. Гипертоническая болезнь. Л.: Медгиз, 1950.
Lang G. F. Hypertonic disease. Leningrad: Medgiz; 1950. (In Russ.)
2. Reaven G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37 (12): 1595–1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
3. Bloomgarden Z. T. Symposium: Debating the Metabolic Syndrome. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions; June 9–13, 2006, Washington, DC.
4. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J. Hepatol. 2015; 1 (62): 47–64.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Под ред. акад. РАН, проф. В. Т. Ивашкина. Российское общество по изучению печени. М., 2015. 29 с.

- Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ed. acad. RAS, prof. V. T. Ivashkin. Russian Society for the Study of the Liver. M., 2015. 29 p. (In Russ.)
6. Sayiner M., Koenig A., Henry L., Younossi Z. M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World. *Clin Liver Dis.* 2016; (20): 205-214.
7. Koenig A. B., Younossi Z. M., Koenig A. B., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64 (1): 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
8. Драпкина О. М., Смирин В. И., Ивашкин В. Т. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России. *Русский медицинский журнал.* 2011; 28: 1-4.
Drapkina O. M., Smirin V. I., Ivashkin V. T. Pathogenesis, treatment and epidemiology of NAFLD — what's new? *Epidemiology of NAFLD in Russia. Russkij meditsinskij zhurnal.* 2011; 28: 1-4. (In Russ.)
9. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК.* 2015; 6: 31-41.
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., i dr. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *RZhGGK.* 2015; 6: 31-41. (In Russ.)
10. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтерогепатол.* 2005; 4: 21-24.
Korneeva O. N., Drapkina O. M., Bueverov A. O., Ivashkin V. T. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Klin. persp. Gastroenteropatol.* 2005; 4: 21-24. (In Russ.)
11. Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т., Ткачева О. Н., Трошина Е. А., Шестакова М. В., Бредер В. В., Гейвандова Н. И., Доуцин В. Л., Дудинская Е. Н., Еришова Е. В., Кодзоева Х. Б., Комишова 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. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (2): 216-253.
Maevskaya M. V., Kotovskaya Y. V., Ivashkin V. T., Tkacheva O. N., Troshina E. A., Shestakova M. V., Breder V. V., Geyvandova N. I., Doshchitsin V. L., Dudinskaya E. N., Ershova E. V., Kodzoeva K. B., Komshilova K. A., Korochanskaya N. V., Mayorov A. Y., Mishina E. E., Nadinskaya M. Y., Nikitin I. G., Pogosova N. V., Tarzimanova A. I., Shamkhalova M. S. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022; 94 (2): 216-253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
12. Eslam M., Newsome P. N., Sarin S. K., Anstee Q. M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020; 73 (1): 202-209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
13. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016; 17 (9): 1575. <https://doi.org/10.3390/ijms17091575>.
14. Green C. J., Hodson L. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation. *Nutrients.* 2014; 6 (11): 5018-5033. DOI: 10.3390/nu6115018.
15. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014; 20 (7): 1746-1755. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746.
16. Wang W. et al. -3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2014; 1: 13-20. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002>.
17. Byrne C. D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc.* 2013; 72 (4): 412-419. <https://doi.org/10.1017/S0029665113001249>.
18. Byrne C. D. Dorothy Hodgkin Lecture 2012: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance and ectopic fat: a new problem in diabetes management. *Diabet Med.* 2012; 29 (9): 1098-1107. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03732.x>.
19. Schaffer J. E. Lipotoxicity: Many Roads to Cell Dysfunction and Cell Death: Introduction to a Thematic Review Series. *Journal of Lipid Research.* 2016; 57 (8): 1327-1328. <https://doi.org/10.1194/jlr.E069880>.
20. Rutkowski J. M., Stern J. H., Scherer P. E. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol.* 2015; 208 (5): 501-512. <https://doi.org/10.1083/jcb.201409063>.
21. Tsochatzis E. A. Adipokines in Nonalcoholic Steatohepatitis: From Pathogenesis to Implications in Diagnosis and Therapy. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009: 831670. <https://doi.org/10.1155/2009/831670>.
22. Lonardo A., Sookoian S., Chonchol M., et al. Cardiovascular and systemic risk in non-alcoholic fatty liver disease — atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD. *Curr Pharm Des.* 2013; 19 (29): 5177-5192.
23. Wende A. R., Symons J. D., Abel E. D. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System. *Current hypertension reports.* 2012; 14 (6): 517-531. <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0307.30>.
24. Bhatia L. S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *European Heart Journal.* 2012; 33: 1190-1200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr453>.
25. Musso G., Gambino R., Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res.* 2013; 52 (1): 175-191. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2012.11.002>.
26. Oni E. T., et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis.* 2013; 230: 258-267.
27. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1341-1350. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912063>.
28. Драпкина О. М., Чапаркина С. О. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия. *Российские медицинские вести.* 2007; 3 (12): 67-75.
Drapkina O. M., Chaparkina S. O. Relationship between metabolic syndrome, aseptic inflammation and endothelial dysfunction. *Rossijskie medicinskie vesti.* 2007; 3 (12): 67-75. (In Russ.)
29. Fracanzani A. L., Pisano G., Consonni D., et al. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS ONE.* 2016; 11 (9): e0162473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162473>.
30. Nandini M., Meyersohn Th., Mayrhofer K. E., Corey P. S., Douglas U. H., Maros F. S., et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. 2021; 19 (7): 1480-1488.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
31. Twisk J., Hoekman M. F., Mager W. H., et al. Heterogeneous expression of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase genes in the rat liver lobulus. *J Clin Invest.* 1995; 95: 1235-1243.
32. Chiang J. Y., Kimmel R., Stroup D. Gene. Regulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene (CYP7A1) transcription by the liver orphan receptor (LXRalpha). 2001; 10; 262 (1-2): 257-265.
33. Russell D. W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2003; 72: 137-174.
34. Chiang J. Y. Regulation of bile acid synthesis: pathways, nuclear receptors, and mechanisms. *J Hepatol.* 2004; 40: 539-551.
35. Parks D. J., Blanchard S. G., Bledsoe R. K., et al. Bile acids: natural ligands for an orphan nuclear receptor. *Science.* 284: 1365-1368.
36. Makishima M., Okamoto A. Y., Repa J. J., et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. *Science.* 284: 1362-1365.
37. Wang H., Chen J., Hollister K., et al. Endogenous receptor FXR/BAR. *Mol Cell.* 3: 543-553.
38. Alrefai W. A., Gill R. K. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007; 24 (10): 1803-1823.
39. Lefebvre P., Cariou B., Lien F., et al. Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation. *Physiol Rev.* 2009; 89: 147-191.
40. Trauner M., Claudel T., Fickert P., et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis.* 2010; 28 (1): 220-224.

41. Watanabe M., Houten S. M., Matak C., et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*. 2006; 439: 484-489.
42. Ke Ma, Pradip K. Saha, et al. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 1102-1109.
43. Fiorucci S., Mencarelli A., Palladino G., Cipriani S. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (11): 570-580.
44. Пахомова И. Г., Кнорринг Г. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистая патология: особенности ведения пациента на клиническом примере. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 205 (9): 290-297. Pakhomova I. G., Knorring G. Yu. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular pathology: features of patient management on a clinical example. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 205 (9): 290-297. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-290-297>.
45. Cheng S., Ge J., Zhao C., et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liverdisease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 15952. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>.
46. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (2): 367-378. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
47. Wu P., Zhao J., Guo Y., et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 27; 529 (3): 834-838.
48. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (12): 1537-1543. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>.
49. Simental-Mendía L. E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18 (1): 88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
50. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., SimentalMendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018; 135: 144-149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
51. Higinio Mappala et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut.* 2019; 68 (Suppl 1): A1-A166.
52. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4-52. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 1 (1): 4-52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
53. Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Лечащий Врач. 2024; 4 (27): 71-76. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>. Akhmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach.* 2024; 4 (27): 74-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.4.010>
54. Setchell K. D., Galzigna L., O'Connell N., et al. Bioequivalence of a new liquid formulation of ursodeoxycholic acid (Ursofalk suspension) and Ursofalk capsules measured by plasma pharmacokinetics and biliary enrichment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21 (6): 709-721. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02385.x.
55. Хлынов И. Б., Акименко Р. И., Гурикова И. А. и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий Врач. 2019; 4: 80-83. Khlynov I. B., Akimenko R. I., Gurikova I. A., et al. Biliary sludge: therapeutic experience in the real clinical practice. *Lechaschi Vrach.* 2019; 4: 80-83. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Кнорринг Герман Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; knorring@mail.ru

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Седякина Юлия Владимировна, к.м.н., доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; sedyakinayulia@gmail.com

Курджиева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины имени Н. А. Семашко, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4; kafedrakf@mail.ru

Information about the authors:

German Yu. Knorring, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; knorring@mail.ru

Inna G. Pakhomova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Federal State Budgetary Institution V. A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Yulia V. Sedyakina, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; sedyakinayulia@gmail.com

Svetlana S. Kurdzhieva, Assistant of the Department of Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Medicine of the Faculty of Medicine of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; kafedrakf@mail.ru

Поступила/Received 19.05.2024

Поступила после рецензирования/Revised 16.07.2024

Принята в печать/Accepted 20.07.2024