

# Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений

М. А. Исайкина<sup>1</sup> ✉О. Ю. Исайкина<sup>2</sup>О. Ю. Трушина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [isaikina\\_m\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:isaikina_m_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва, Россия, [oisaykina@gnicpm.ru](mailto:oisaykina@gnicpm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия, [mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени чаще всего является скрытым заболеванием с отсутствующими или слабо выраженными клиническими проявлениями. Обычно выявляется как случайная находка при повышении уровня трансаминаз или обнаружении визуализационных признаков жировой дистрофии печени. В определение неалкогольной жировой болезни печени заложены два главных принципа — морфологическая картина микроскопии биоптата, которая полностью соответствует изменениям алкогольного гепатоза, и при этом отсутствие главного этиологического фактора — приема алкоголя в гепатотоксических дозах. Эпидемиологическое бремя стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией, постоянно растет во всем мире и во всех возрастных группах. Неалкогольная жировая болезнь печени — это не отдельное заболевание, а целый спектр состояний, которые варьируют от слабо выраженного стеатоза до неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим фиброзом и возможным циррозом. Высокая настороженность необходима в отношении пациентов с компонентами метаболического синдрома, включая диабет, ожирение, дислипидемию и/или гипертонию, поскольку прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени от простого стеатоза до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у этих пациентов увеличивается экспоненциально. Имеется тесная связь между неалкогольной жировой болезнью печени и сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

**Результаты.** В статье обсуждаются вопросы патогенеза. Понимание прогрессирования заболевания и специфических печеночных и внепеченочных патологий, связанных с каждой стадией, имеет решающее значение для оптимального ведения пациентов. Рассматриваются методы коррекции нарушений. Одним из наиболее изученных препаратов за последние десятилетия стала урсодезоксихолевая кислота, которая представляет большой интерес при лечении неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями из-за ее плеiotропных эффектов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, саркопения, дислипидемия, урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром

**Для цитирования:** Исайкина М. А., Исайкина О. Ю., Трушина О. Ю. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Чем опасна «безопасная» болезнь? Патогенез сердечно-сосудистых осложнений. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 13-20. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.0020>

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

# Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a "safe" disease? Pathogenesis of cardiovascular complications

Maria A. Isaikina<sup>1</sup>✉

Olesya Yu. Isaykina<sup>2</sup>

Olga Yu. Trushina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [isaikina\\_m\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:isaikina_m_a@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia, [oisaykina@gnicpm.ru](mailto:oisaykina@gnicpm.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

<sup>3</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, [mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru), <https://orcid.org/0000-0002-5820-1759>

## Abstract

**Background.** Nonalcoholic fatty liver disease is most often a latent disease with absent or mild clinical manifestations. It is usually detected as an incidental finding when transaminase levels are elevated or imaging signs of fatty liver degeneration are detected. The definition of non-alcoholic fatty liver disease is based on two main principles – morphological picture of biopsy microscopy, which fully corresponds to the changes of alcoholic hepatitis and the absence of the main etiologic factor – alcohol intake in hepatotoxic doses. The epidemiological burden of hepatic steatosis associated with metabolic dysfunction is constantly increasing worldwide and in all age groups. Non-alcoholic fatty liver disease is not a single disease but a spectrum of conditions that range from mild steatosis to non-alcoholic fatty liver disease with associated fibrosis and possible cirrhosis. High index of suspicion is required in patients with components of metabolic syndrome including diabetes, obesity, dyslipidemia and/or hypertension, since the progression of non-alcoholic fatty liver disease from simple steatosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma increases exponentially in these patients. There is a strong association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases, such as hypertension, atherosclerosis, coronary artery disease (CAD) and congestive heart failure. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

**Results.** The article discusses pathogenesis. Understanding the progression of the disease and the specific hepatic and extrahepatic diseases associated with each stage is critical for optimal patient management. Methods for correcting disorders are discussed. One of the most studied drugs in recent decades has been ursodeoxycholic acid, which is of great interest in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in combination with cardiovascular diseases due to its pleiotropic effects.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, atherosclerosis, sarcopenia, dyslipidemia, ursodeoxycholic acid, metabolic syndrome

**For citation:** Isaikina M. A., Isaykina O. Yu., Trushina O. Yu. Metabolically associated fatty liver disease. What is the danger of a "safe" disease? Pathogenesis of cardiovascular complications. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 13-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.002>

**Conflict of interests.** Not declared.

С 1980 г., когда L. Ludwig и соавт. выявили изменения в печени, характерные для алкогольного гепатита, у не злоупотреблявших алкоголем пациентов, началось интенсивное изучение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [1]. Распространенность НАЖБП в общей европейской популяции в среднем составляет 20-33%, у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа – 42,6-69% [2]. В Российской Федерации по данным исследования DIREG L01903 частота НАЖБП составила 27% в 2007 г., а в 2015 г. по результатам исследования DIREG-2 она увеличилась до 37%, показав прирост более 10%, что выводит ее на 1-е место (71,6%) по заболеваниям печени [3, 4]. В США около 30% населения имеют стеатоз, а среди пациентов с диабетом и ожирением доля таких больных составляет 75% [5-7].

НАЖБП – это не отдельное заболевание, а целый спектр состояний от слабовыраженного стеатоза до НАЖБП с сопутствующим фиброзом и возможным циррозом. Цирроз вследствие НАЖБП является основной причиной трансплантации печени у женщин и пациентов старше 65 лет [8, 9]. Патогенез НАЖБП – это процесс так называемого множественного удара, кумулятивный эффект действующих совместно различных факторов повреждения:

- резистентность к инсулину;
- апоптоз и активация адипокинов, гормонов жировой ткани;
- факторы питания и микробиоты кишечника;

- генетические и эпигенетические факторы [10].

При этом первым этапом является накопление внутрипеченочных жирных кислот, что повышает уязвимость гепатоцитов к различным вторичным повреждениям, приводящим к воспалению и последующему фиброзу [10, 11]. Факторами риска НАЖБП являются ожирение, СД 2-го типа, дислипидемия, метаболический синдром (МС), синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, обструктивное апноэ сна, гипопитуитаризм, гипогонадизм, панкреатодуоденальная резекция и псориаз [12]. НАЖБП остается диагнозом исключения, требующим доказательства стеатоза печени при помощи визуализации или гистологии, а также отсутствия альтернативных причин поражения печени, включая употребление алкоголя (учитывая частое сочетание метаболического и алкогольного компонентов).

В определение НАЖБП заложены два главных принципа – морфологическая картина микроскопии биоптата, которая полностью соответствует изменениям при алкогольном гепатозе, и при этом отсутствие главного этиологического фактора – приема алкоголя в гепатотоксических дозах [13]. НАЖБП в основном является скрытым заболеванием с отсутствующими или слабовыраженными клиническими проявлениями. Обычно бывает случайной находкой при повышении уровня трансаминаз или обнаружении визуализационных признаков жировой дистрофии печени [14].

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который представляет собой стеатоз печени с сопутствующим гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением, является гистологическим диагнозом [14]. Обязательное условие — исключение вирусных, лекарственных и других причин.

НАЖБП включает в себя стеатоз, НАСГ и цирроз печени. Ранее считалось, что у 20–30% пациентов со стеатозом или неалкогольной жировой дистрофией печени будет наблюдаться прогрессирование до НАЖБП, а в 2–5% случаев разовьются цирроз и терминальная стадия заболевания печени. Однако последние данные говорят о том, что заболевание прогрессирует и регрессирует нелинейно даже при наличии фиброза [15]. Особенно важно выявлять пациентов с НАЖБП и прогрессирующими стадиями фиброза, поскольку его наличие и степень обуславливают как исходы, связанные с печенью (например, прогрессирование до цирроза, печеночная декомпенсация), так и смертность от других, прежде всего сердечно-сосудистых причин. Разработка неинвазивных инструментов оценки заболеваний печени привела к существенному прогрессу в диагностике НАЖБП [15].

У пациентов с НАЖБП наблюдается повышенный риск кардиометаболических заболеваний, что в значительной мере определяет терапевтическую тактику [16, 17]. В российской популяции отмечена высокая распространенность метаболических расстройств у больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (75,9% пациентов), артериальная гипертензия — АГ (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [3].

НАЖБП является одним из распространенных проявлений МС. Более того, НАЖБП позиционируется как одна из обязательных составляющих МС и может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений даже у людей с нормальной массой тела. По данным последних исследований, при наличии МС встречаемость НАЖБП составляет 100% случаев, из них в 42% — в виде НАСГ [2, 7]. При сочетании НАЖБП и МС выявляют высокое содержание триглицеридов (ТГ), липопротеинов и свободных жирных кислот (СЖК) в крови и в печени. Накопление СЖК в печени способствует высокому уровню инсулина в крови. Гиперинсулинизм, сопровождающий ожирение, СД 2-го типа и МС, является патогенетическим фактором, поскольку инсулин стимулирует синтез СЖК, ТГ, а также снижает  $\beta$ -окисление СЖК и эвакуацию липидов из печени [17].

Связь фиброза с неблагоприятными исходами вполне очевидна [18, 19]. В то же время было показано, что даже при наличии только НАСГ (простого стеатоза) в два раза увеличивается риск развития СД и АГ. Таким образом, НАСГ и МС усугубляют риск ССЗ и требуют точной и своевременной диагностики [21, 22].

## ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА НАЖБП

Ранее проведенные исследования показали, что скрининг всего населения не является ни осуществимым, ни экономически эффективным [5]. В руководствах европейских обществ и Американской диабетической ассоциации рекомендован скрининг и стратификация риска НАЖБП только для пациентов с признаками МС, особенно тех, кто находится в группе высокого риска (т. е. пациентов с диабетом и старше 50 лет) [23].

Такая стратегия включает начальный скрининг в виде оценки биохимических показателей функции печени и ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости, а затем измерение жесткости печени. Биохимический анализ

крови можно сочетать с оценкой по шкале индекса фиброза-4 (FIB-4 first) для фиброза печени или индекса фиброза НАЖБП для исследования развитого фиброза. Стеатоз печени, который случайно диагностируется при абдоминальной визуализации, является частым явлением в первичном медицинском звене. У таких пациентов оценка метаболического риска и употребления алкоголя должны определять необходимость направления к гепатологу [23–25]. Возможно использование эластографии в качестве второго теста для классификации пациентов с показателем FIB-4 от 1,3 до 3,25 (пороговое значение с высокой прогностической ценностью для развитого фиброза). Жесткость печени ниже 8 кПа исключает наличие выраженного фиброза [24–26].

Индекс НАЖБП рассчитывается с использованием пола, соотношения показателей талии к бедрам, уровня ТГ, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и модели оценки гомеостаза резистентности к инсулину. По сравнению с методами, упомянутыми ранее, эта оценка способна не только выявлять НАЖБП, но и предсказывать прогрессирование заболевания [27]. Оценка жира в печени при НАЖБП учитывает уровень инсулина в сыворотке натощак, аспаратаминотрансферазы (АСТ), соотношение АСТ/АЛТ и наличие МС и (или) диабета 2-го типа с чувствительностью 84% и специфичностью 69% для прогнозирования НАЖБП [28].

Несмотря на усилия по разработке более безопасных и практичных процедур, золотым стандартом диагностики НАЖБП остается биопсия печени. Гистопатологическим признаком НАЖБП является стеатоз, который должен присутствовать по крайней мере в > 5% образца для постановки диагноза; он обычно макровезикулярный и наиболее выражен в перивенулярной зоне. НАЖБП определяется стеатозом, связанным с признаками повреждения гепатоцитов, такими как баллонирование и наличие смешанного воспалительного инфильтрата (лимфоциты, эозинофилы, рассеянные нейтрофилы, обычно окружающие баллонирование, — сателлитоз, рассеянные микрогранулемы), тельца Маллори — Денка (эозинофильные внутрицитоплазматические включения), апоптотические или ацидофильные тельца, мегамитохондрии, гликогенизированные ядра и печеночный сидероз [29].

## СВЯЗЬ НАЖБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ССЗ)

На протяжении многих лет НАЖБП считалась сугубо гастроэнтерологической проблемой. Однако пациенты с НАЖБП значительно чаще умирают от инсульта, инфаркта и нарушений ритма, чем от цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. ССЗ, в частности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смертности пациентов с НАЖБП [30]. Несмотря на продолжающиеся дебаты о причинно-следственной связи между НАЖБП и ССЗ, установленные патофизиологические механизмы, связывающие их, включают эндотелиальную дисфункцию, измененный липидный обмен, системное воспаление, образование и нестабильность бляшек, окислительный стресс и резистентность к инсулину [17].

Окончательное нарушение структуры, функции и биоэлектрической активности сердечно-сосудистой системы представляет повышенный риск ССЗ, таких как гипертония, атеросклероз, аритмия, дисфункция миокарда, деформация сердечного клапана и венозный тромбоз у пациентов с НАЖБП [30, 31]. НАЖБП тесно связана с риском серьезных сердечно-сосудистых событий и других сердечных осложне-



ний (например, кардиомиопатии, кальцификации клапанов сердца и аритмий), независимо от традиционных факторов риска ССЗ [32].

У подобных пациентов риск ИБС выше, чем в общей популяции [коэффициент риска (ОР) 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92], даже при поправке на другие сердечно-сосудистые факторы риска, такие как ожирение и МС [33]. В когорте из 2103 больных СД, наблюдавшихся в течение 6,5 года, у пациентов с НАЖБП наблюдалась более высокая частота нефатальной ИБС и сердечно-сосудистой смертности [коэффициент риска (ОР) 1,96; 95% ДИ 1,4–2,7] после поправки на сопутствующие факторы риска [33]. Метаанализ данных 34 тысяч пациентов показал, что НАЖБП повышает риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (случайный эффект ОР, 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13) [34].

Существует взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. При наличии НАЖБП в общей популяции чаще выявляется АГ — 49,5% против 38,5% без НАЖБП. Частота возникновения АГ ассоциировалась с исходным уровнем гамма-глутамилтрансферазы и индексом жировой дистрофии печени, а также с ростом гамма-глутамилтрансферазы с течением времени. Увеличение резистентности печени к инсулину является важным предиктором развития АГ, что позволяет предположить наличие связи между печеночными показателями и АГ [35].

Для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения обмена липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. При НАЖБП происходит нарушение липидного обмена, что проявляется в виде повышения холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждения интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ЛПНП, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и уровня липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, увеличением содержания гомоцистеина и фибриногена, дефицитом оксида азота (NO) [36]. Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП [37]. НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости, которая независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП. Таким образом, при НАЖБП повышен риск развития атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей толщине комплекса «интима — медиа» (КИМ) и повышенном уровне СРБ [34, 35–38].

При наличии НАЖБП обнаруживаются более значительные изменения миокарда и сосудистой стенки. Появляется все больше доказательств того, что при НАЖБП поражаются не только коронарные артерии (из-за ускоренного коронарного атеросклероза), но и все другие анатомические структуры сердца, увеличивается риск кардиомиопатий (в первую очередь диастолической дисфункции и гипертрофии левого желудочка, что приводит к развитию застойной сердечной недостаточности), кальцификации клапанов сердца (в основном склероза аортального клапана), аритмий (чаще мерцательной аритмии) и нарушений сердечной проводимости [39].

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и МС с НАЖБП по сравнению с больными с ХСН без НАЖБП отмечается более тяжелое течение ХСН. Это проявляется более высоким функциональным классом ХСН по шкале клинического состояния, частотой отеков, худши-

ми результатами теста шестиминутной ходьбы. Выявлено выраженное ремоделирование сердца у пациентов с ХСН при наличии НАЖБП: достоверно большая толщина эпикардального жира, большее увеличение размеров камер сердца и толщины их стенок, большая масса миокарда по сравнению с пациентами с ХСН без НАЖБП и МС [40]. Таким образом, НАЖБП приводит к более тяжелому ХСН.

Риск ССЗ возрастает с увеличением тяжести НАЖБП. Оценка 10-летнего риска ССЗ традиционно используется для классификации пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и начала терапии статинами. У пациентов с высоким риском и подтвержденным с помощью УЗИ стеатозом риск сердечно-сосудистой смертности был почти в два раза выше после медианного наблюдения в 17,7 года (скорректированный HR 2,02; 95% ДИ 1,12–3,65) [41]. В то же время имеется ряд ограничений в использовании этой шкалы у пациентов с НАЖБП. При прогрессировании печеночной недостаточности развитие системной вазодилатации может уменьшить степень существующей АГ, а снижение синтетической функции печени — изменить предшествующую дислипидемию [42].

По данным последних исследований у пациентов с НАЖБП наряду с широкой распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ встречаются новые — такие как увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение КИМ, повышенный СРБ [32]. Данные факторы ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем традиционные. Фиброз — важный объединяющий морфологический критерий патологии сердца и печени: НАЖБП является фактором прогрессирования фиброза не только в печени, но и в миокарде. Пусковым механизмом развития в обоих случаях служит ангиотензин II, в наибольшей степени влияющий на изменение фибробластов, приводящее к гипертрофии миокарда. Под воздействием ангиотензина II происходит активация звездчатых клеток печени, сокращение миофибробластов, их пролиферация и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса, что играет определенную роль в развитии патологии печени [32–36].

Эпикардальный жир (ЭКЖ), который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с инсулинорезистентностью, повышенным риском ССО и НАЖБП [43]. Толщина ЭКЖ тесно коррелирует с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов и является независимым фактором риска ССЗ. Выявлена подобная взаимосвязь ЭКЖ со стеатозом печени: толщина ЭКЖ у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем с умеренным. Одним из звеньев патогенеза является существенное повышение риска кальциноза артерий разного калибра. Степень кальцификации коронарных артерий, оцененная по данным КТ, является лучшим предиктором риска ИБС, особенно при наличии прогрессирующего хронического заболевания печени [43].

В последние годы активно обсуждается связь саркопении (снижения мышечной ткани) и физической слабости у пациентов как с ССЗ, так и с НАЖБП, что в значительной мере увеличивает гиподинамию [44, 45].

Рекомендована оценка слабости и подвижности пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени, включая индекс слабости Фрида, клиническую шкалу слабости и тест с шестиминутной ходьбой, который является независимым предиктором выживаемости пациентов

с циррозом (каждое улучшение на 100 м связано с улучшением выживаемости) [45]. Саркопения оказывает прямое влияние на развитие НАЖБП, поэтому лечение саркопии является важным аспектом замедления прогрессирования НАЖБП [46].

### ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Профилактическое ведение пациентов с НАЖБП включает рекомендации по сбалансированному питанию, повышению физической активности, отказ от курения, мониторинг артериального давления и уровня глюкозы. Снижение веса является одним из наиболее доказанных мероприятий, которое больше всего помогло уменьшить распространенность НАЖБП как среди тучных, так и среди худых пациентов с этим диагнозом [47]. Было показано, что уменьшение веса не менее чем на 10% устраняет стеатогепатит и способствует регрессу фиброза в тканях печени [46].

Важнейшим компонентом уменьшения гиподинамии и лечения саркопии является лечебная физкультура, индивидуально подобранная с учетом соматической отягощенности и функциональных возможностей пациента, с постепенным увеличением нагрузок. Кроме того, для одновременного лечения саркопии и ожирения полезны рекомендации по питанию. Необходимо учитывать, что ограничение калорийности, необходимое для снижения веса, должно быть уравновешено увеличением потребления белка для сохранения мышечной массы [46]. Возможна фармакологическая терапия, одобренная для лечения ожирения, включающая ингибиторы липазы и аналоги глюкагоноподобного пептида 1. Данные препараты не действуют напрямую на печень, они способствуют снижению веса и в конечном итоге приносят пользу пациентам с ожирением. С другой стороны, было показано, что витамин Е и пиоглитазон напрямую улучшают гистологические проявления НАЖБП [47].

Пациенты с НАЖБП заслуживают особого внимания и интенсивной терапии для модификации риска различных факторов ССЗ. Использование статинов рекомендуется для снижения риска инфаркта миокарда, ишемического инсульта и атеросклеротических ССЗ у пациентов группы высокого риска. Клинические исследования показали снижение

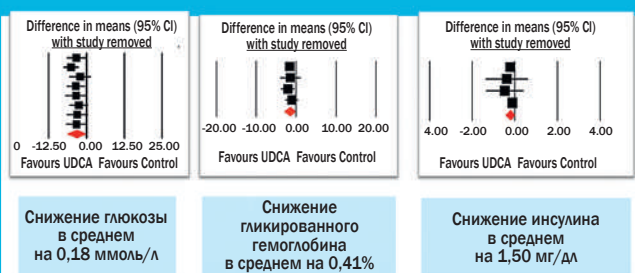
сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, получавших лечение статинами [48]. Использование статинов имеет решающее значение, хотя часто их боятся назначать из-за опасений гепатотоксичности.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препарат Урсофалк, — естественная желчная кислота, с самой высокой гидрофильностью и самой низкой токсичностью, которая в настоящее время является препаратом выбора при лечении холестатических заболеваний гепатобилиарной системы [49]. Обладая противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и иммуномодулирующим эффектами, в последние десятилетия УДХК представляет интерес для лечения пациентов с НАЖБП [50]. Благоприятные эффекты терапии УДХК изучались многочисленными авторами, которые продемонстрировали, что УДХК вмешивается в процесс апоптоза гепатоцитов, патогномоничный для пациентов с НАСГ, а также снижает уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ) в сыворотке и выводит избыток СЖК из гепатоцитов, что приводит к уменьшению прогрессирования заболевания [50–52].

Препараты УДХК одобрены для лечения НАЖБП клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, а также Российской ассоциацией эндокринологов и Национальным обществом профилактической кардиологии (2022 г.) [53]. Согласно текущим рекомендациям для лечения НАЖБП (как стеатоза, так и стеатогепатита) УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сут. В метаанализах W. Zhang с соавт. (2020) и X. Lin с соавт. (2022) было показано, что УДХК достоверно снижает уровень печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, билирубина в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП, а также уменьшает степень стеатоза [54, 55].

Однако применение УДХК показано пациентам и без синдрома цитолиза в рамках профилактики метаболически ассоциированных поражений билиарной системы при наличии билиарного сладжа, билиарной дисфункции, в качестве профилактики желчнокаменной болезни (ЖКБ) у больных при снижении массы тела после бариатрических операций [56].

#### По данным метаанализа УДХК достоверно снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина\*



\*Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía. Effect of ursodexychoic acid on glycemic markers: A systematic review and metaanalysis of clinical trials. LE Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144–149.

Рис. 1. Влияние приема УДХК на уровень глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина [58] / Effect of UDCA supplementation on glucose, glycosylated hemoglobin and insulin levels [58]

#### Степень снижения гликированного гемоглобина разными классами сахароснижающих препаратов\*

Группа препаратов	Снижение HbA <sub>1c</sub> на монотерапии
Бигуаниды (метформин)	1,0–2,0%
Тиазолидиндионы (пиоглитазон)	0,5–1,4%
Препараты сульфонилмочевины	1,0–2,0%
Меглитиниды	0,5–1,5%
Ингибиторы ДПП-4	0,5–1,0%
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8–1,8%
Ингибиторы альфа-глюкозидаз	0,5–0,8%
Ингибиторы НГЛТ-2	0,8–0,9%
Инсулины	1,5–3,5%

**Урсодезоксихолевая кислота — дополнительно снижение HbA<sub>1c</sub> порядка 0,5% при неалкогольном стеатогепатите**

\*Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова, 9-й выпуск (дополненный), Москва, 2019

Рис. 2. Степень снижения гликированного гемоглобина при приеме сахароснижающих препаратов различных классов [61] / Degree of decrease in glycosylated hemoglobin when taking sugar-reducing drugs of different classes [61]

Пациентам с НАЖБП с высокими сердечно-сосудистыми рисками рекомендована комбинированная терапия УДХК + статины. В мультицентровом наблюдательном исследовании РАКУРС добавление УДХК статистически значимо усиливало гипополипидемический эффект статинов и препятствовало статин-индуцированному росту печеночных трансаминаз [57]. Метаанализ Sánchez-García с соавт. (2018 г.) показал значительное снижение уровня глюкозы в плазме натощак, гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) и концентрации инсулина после терапии УДХК, что свидетельствует о положительном влиянии УДХК на гомеостаз глюкозы как одного из главных факторов риска ССЗ (рис. 1) [58]. Степень снижения гликированного гемоглобина при приеме сахароснижающих препаратов различных классов представлена на рис. 2 [61].

Референтным препаратом УДХК как в Евросоюзе, так и в Российской Федерации является препарат Урсофальк с доказанной эффективностью и безопасностью, который входит в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Такой статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки [59].

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк по сравнению с препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа [60], показавшего, что Урсофальк был значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 месяца терапии (ОШ = 3,183; 95% ДИ 1,495-6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ = 4,614; 95% ДИ 2,881-7,388).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие НАЖБП неразрывно связано с метаболическими показателями, влияющими на прогноз заболевания, который определяется не только прогрессированием патологического процесса в печени, но и увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Ввиду того, что НАЖБП рассматривают в качестве предиктора сердечно-сосудистых событий, своевременная диагностика, мероприятия по модификации образа жизни, вовремя назначенная терапия, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП, позволят добиться снижения сердечно-сосудистых осложнений. **ЛВ**

## Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

## Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

## Литература/References

1. Ludwig J., Viggiano T. R., McGill D. B., Oh B. J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55: 434-438.
2. Murag S., Ahmed A., Kim D. Recent epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver.* 2021; 15: 206-16. DOI: 10.5009/gnl20127.
3. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Распространенность неалкогольной жировой болезни

печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022; 21 (9): 3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.

Evsitfeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. V., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenkova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prischepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2022; 21 (9): 3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. (In Russ.)

4. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (6): 31-34.
5. Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient and polyclinic practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 25 (6): 31-34. (In Russ.)
5. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003; 37: 1202-1219.
6. Byrne C. D., Targher G. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: Is universal screening appropriate? *Diabetologia.* 2016; 59: 1141-1144.
7. Estes C., Razavi H., Loomba R., et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018; 67: 123-133.
8. Stahl E. P., Dhindsa D. S., Lee S. K., Sandesara P. B., Chalasani N. P., Sperling L. S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73 (8): 948-963. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.050.
9. Younossi Z. M., Stepanova M., Ong J., Trimble G., AlQahtani S., Younossi I., Ahmed A., Racila A., Henry L. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19 (3): 580-589. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.064.
10. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism.* 2016; 65: 1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012.
11. Pafili K., Roden M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) from pathogenesis to treatment concepts in humans. *Mol Metab.* 2021; 50: 101122. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101122.
12. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., 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. DOI: 10.1002/hep.29367.
13. Powell E. E., Wong V. W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021; 397: 2212-2224. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
14. Sanyal A. J., Harrison S. A., Ratziu V., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., Caldwell S., Shiffman M. L., Aguilar Schall R., Jia C., McColgan B., et al. The Natural History of Advanced Fibrosis due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data from the Simtuzumab Trials. *Hepatology.* 2019; 70: 1913-1927. DOI: 10.1002/hep.30664.
15. Lee C. M., Yoon E. L., Kim M., Kang B. K., Cho S., Nah E. H., Jun D. W. Prevalence, distribution, and hepatic fibrosis burden of the different subtypes of steatotic liver disease in primary care settings. *Hepatology.* 2023; 79: 1393-1400. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000664.
16. Saiman Y., Duarte-Rojo A., Rinella M. E. Fatty Liver Disease: Diagnosis and Stratification. *Annu Rev Med.* 2022; 73: 529-544. DOI: 10.1146/annurev-med-042220-020407.



17. Hassen G., Singh A., Belete G., Jain N., de la Hoz I., Camacho-Leon G. P., et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus*. 2022; 14: e25495. DOI: 10.7759/cureus.25495.
18. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61: 1547-1554.
19. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J. Hepatol*. 2017; 67: 1265-1273.
20. Allen A. M., Hicks S. B., Mara K. C., et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in nonalcoholic fatty liver disease than obesity – a longitudinal cohort study. *J. Hepatol*. 2019; 71: 1229-1236.
21. Shea S., Lionis C., Atkinson L., Kite C., Lagojda L., Chaggar S. S., et al. Support needs and coping strategies in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A multidisciplinary approach to potential unmet challenges beyond pharmacological treatment. *Livers*. 2023. DOI: 10.3390/livers3010001.
22. Kim D., Choi S. Y., Park E. H., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology*. 2012; 56: 605-613.
23. Nouredin M., Jones C., Alkhouri N., Gomez E. V., Dieterich D. T., Rinella M. E.; NASHNET. Screening for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Persons with Type 2 Diabetes in the United States Is Cost-effective: A Comprehensive Cost-Utility Analysis. *Gastroenterology*. 2020; 159 (5): 1985-1987. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.050.
24. Davyduke T., Tandon P., Al-Karaghoul M., et al. Impact of implementing a "FIB-4 first" strategy on a pathway for patients with NAFLD referred from primary care. *Hepatol. Commun*. 2019; 3: 1322-1333.
25. Srivastava A., Gailer R., Tanwar S., et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2019; 71: 371-378.
26. Papatheodoridis M., Hiriart J. B., Lupsor-Platon M., Bronte F., Boursier J., Elshaarawy O., Marra F., Thiele M., Markakis G., Payance A., Brodtkin E., Castera L., Papatheodoridis G., Krag A., Arena U., Mueller S., Cales P., Calvaruso V., de Ledinghen V., Pinzani M., Tsochatzis E. A. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J. Hepatol*. 2021; 74 (5): 1109-1116. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.04.016.
27. Kudravalli P., John S. Nonalcoholic Fatty Liver. 2023 Apr 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 31082077.
28. Unalp-Arida A., Ruhl C. E. Liver fat scores predict liver disease mortality in the United States population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48: 1003-1016. DOI: 10.1111/apt.14967.
29. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15539-15548. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15539.
30. Chiriac S., Stanciu C., Gîrleanu I., Cojocariu C., Sfarti C., Singeap A. M., Cuciureanu T., Huiban L., Muzica C. M., Zenovia S., Nastasa R., Trifan A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 2021: 6696857. DOI: 10.1155/2021/6696857.
31. Cai J., Zhang X. J., Ji Y. X., Zhang P., She Z. G., Li H. Circ Res Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. 2020; 126: 679-704. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316337.
32. Targher G., Byrne C. D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020; 69 (9): 1691-1705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
33. 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 (1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
34. Targher G., Byrne C. D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016; 65 (3): 589-600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
35. Bonnet F., Gastaldello A., Pihan-Le Bars F., et al. Gamma-glutamyltransferase, fatty liver index and hepatic insulin resistance are associated with incident hypertension in two longitudinal studies *J Hypertens*. 2017; 35: 493-500. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001204.
36. Dongiovanni P., Paolini E., Corsini A., Sirtori C. R., Ruscica M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest*. 2021; 51 (7): e13519. DOI: 10.1111/eci.13519.
37. Byrne CD., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Feb;24 Suppl 2: 28-43. doi: 10.1111/dom.14484.
38. Stols-Goncalves D., Hovingh G. K., Nieuwdorp M., Holleboom A. G. NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30 (12): 891-902.
39. Salah H. M., Pandey A., Soloveva A., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., Moylan C. A., et al. Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2021; 6 (11): 918-932.
40. Fudim M., Zhong L., Patel K. V., Khera R., Abdelmalek M. F., Diehl A. M., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of heart failure among Medicare beneficiaries. *J Am Heart Assoc*. 2021; 10 (22): e021654.
41. Lee J. I., Kim M. C., Moon B. S., Song Y. S., Han E. N., Lee H. S., Son Y., Kim J., Han E. J., Park H. J., Park S. E., Park C. Y., Lee W. Y., Oh K. W., Park S. W., Rhee E. J. The Relationship between 10-Year Cardiovascular Risk Calculated Using the Pooled Cohort Equation and the Severity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016; 31 (1): 86-92. DOI: 10.3803/EnM.2016.31.1.86.
42. Janičko M., Veselý E., Leško D., Jarčuška P. Serum cholesterol is a significant and independent mortality predictor in liver cirrhosis patients. *Ann Hepatol*. 2013; 12 (4): 581-587.
43. Lee S., Kim K. W., Lee J., Park T., Khang S., Jeong H., et al. Visceral adiposity as a risk factor for lean non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36 (11): 3212-3218.
44. Samala N., Desai A., Vilar-Gomez E., Smith E. R., Gawrieh S., Kettler C. D., Pike F., Chalasani N. Decreased Quality of Life Is Significantly Associated With Body Composition in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (13): 2980-2988. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.046.
45. Bhanji R. A., Narayanan P., Moynagh M. R., Takahashi N., Angirekula M., Kennedy C. C., Mara K. C., Dierkhising R. A., Watt K. D. Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019; 25 (1): 14-24. DOI: 10.1002/lt.25346.
46. Cai C., Song X., Chen Y., Chen X., Yu C. Relationship between relative skeletal muscle mass and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020; 14 (1): 115-126. DOI: 10.1007/s12072-019-09964-1.
47. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022; 24: 44-54. DOI: 10.1111/dom.14569.
48. Duell P. B., Welty F. K., Miller M., Chait A., Hammond G., Ahmad Z., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2022; 42 (6): e168-185.
49. Pérez Fernández T., López Serrano P., Tomás E., Gutiérrez M. L., Lledó J. L., Cacho G., et al. Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004; 96: 60-73. DOI: 10.4321/s1130-01082004000100008.
50. Perugorria M. J., Labiano I., Esparza-Baquer A., Marziani M., Marin J. J., Bujanda L., et al. Bile Acids in Polycystic Liver Diseases: Triggers of Disease Progression Potential Solution for Treatment. *Dig Dis*. 2017; 35: 275-281. DOI: 10.1159/000450989.

51. Feldstein A. E., Canbay A., Angulo P., Taniai M., Burgart L. J., Lindor K. D., et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2003; 125: 437–443. DOI: 10.1016/s0016-5085 (03)00907-7.
52. Amaral J. D., Viana R. J., Ramalho R. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res*. 2009; 50: 1721–1734. DOI: 10.1194/jlr.R900011-JLR200.
53. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С., Котовская Ю. В., Ткачева О. Н., Трошина Е. А. и др. 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>.  
Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Kotovskaya Yu. V., Tkacheva O. N., Troshina E. A., et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2022; 32 (4): 104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140> (In Russ.)
54. Zhang W., Tang Y., Huang J., Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2020; 29: 696–705. DOI: 10.6133/apjcn.202012\_29(4).0004.
55. Lin X., Mai M., He T., Huang H., Zhang P., Xia E., et al. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 16: 537–545. DOI: 10.1080/17474124.2022.2083605.
56. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020.  
Maev I. V., Kucheryavy Yu. A., Andreev D. N. Liver and biliary tract in metabolic syndrome: a manual for doctors. М., 2020. (In Russ.)
57. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (12): 48–52. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>.  
Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., et al. The RACURS study: improving the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases using ursodeoxycholic acid. *Terapevticheskiy arhiv*. 2014; 86 (12): 48–52. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861248-52>. (In Russ.)
58. 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. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
59. Ахмедов В. А. Метаболические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Лечащий Врач*. 2024; 4 (27): 71–76.  
Akmedov V. A. Metabolic effects of ursodeoxycholic acid in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lechaschi Vrach*. 2024; 4 (27): 71–76. (In Russ.)
60. Кучерявый Ю. А., Черёмушкин С. В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5). DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429.  
Kucheryavy Yu. A., Cheryomushkin S. V. Evaluation of therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogs in the dissolution of biliary sludge: a metaanalysis. *Consilium Medicum*. 2022; 24 (5). DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429. (In Russ.)
61. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. 9-й вып. (дополненный). М., 2019.  
Clinical recommendations "Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus". Edited by I. I. Dedov, I. Dedov, M. V. Shestakova, A. Yu Mayorov. 9th ed. (supplemented). М., 2019. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

**Исайкина Мария Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; [isaikina\\_m\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:isaikina_m_a@staff.sechenov.ru)

**Исайкина Олеся Юрьевна**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний в системе здравоохранения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10; [oisaykina@gnicpm.ru](mailto:oisaykina@gnicpm.ru)

**Трушина Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; [mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru)

## Information about the authors:

**Maria A. Isaikina**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russia; [isaikina\\_m\\_a@staff.sechenov.ru](mailto:isaikina_m_a@staff.sechenov.ru)

**Olesya Yu. Isaykina**, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory for the Use of Outpatient Diagnostic Methods in the Prevention of Chronic Non-Communicable Diseases in the Healthcare System, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 01990, Moscow, Petroverigsky Lane, 10, Russian Federation, [oisaykina@gnicpm.ru](mailto:oisaykina@gnicpm.ru)

**Olga Yu. Trushina**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1, N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 6/1 Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, 119435, Russia; [mironova\\_o\\_yu@staff.sechenov.ru](mailto:mironova_o_yu@staff.sechenov.ru)

Поступила/Received 02.01.2025

Поступила после рецензирования/Revised 03.02.2025

Принята в печать/Accepted 05.02.2025