

Неалкогольная жировая болезнь печени, АССОЦИИРОВАННАЯ С ОЖИРЕНИЕМ: ВОЗМОЖНОСТИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

Д.И. ТРУХАН, О.А. БИЛЕВИЧ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Информация об авторах:

Трухан Дмитрий Иванович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Билевич Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государ-

ственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (3812) 73-33-37; e-mail: vaddi@list.ru

РЕЗЮМЕ

В диагностике и последующей курации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и ожирением в настоящее время возрастает роль и значение врача первого контакта (терапевта и врача общей практики). В статье рассматривается диагностический алгоритм ожирения, основанный на классификации ААСЕ/АСЕ (2014), и возможности урсодезоксихолевой кислоты в рамках лечебно-профилактических рекомендаций у пациентов с НАЖБП, ассоциированной с ожирением.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), ожирение, лечебно-профилактические рекомендации, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Трухан Д.И., Билевич О.А. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты. *Медицинский совет*. 2019; 6: 86-94. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-86-94>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease

ASSOCIATED WITH OBESITY: FEATURES URSODEOXYCHOLIC ACID

Dmitry I. TRUKHAN, Olga A. BILEVICH

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 644099, Russia, Omsk, Lenina St., 12

Author credentials:

Trukhan Dmitry Ivanovich – Dr. of Sci. (Med.), professor of the Chair for Internal Diseases and Polyclinic Therapy, Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for

Public Health of the Russian Federation; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Bilevich Olga Anatolyevna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Chair for Propaedeutics of Internal Diseases,

Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of Ministry for Public Health of the Russian Federation; tel.: +7 (3812) 73-33-37; e-mail: vaddi@list.ru

ABSTRACT

The diagnosis and management of patients with obesity and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now the role and importance of the first contact a doctor (therapist and general practitioner). The article discusses the diagnostic algorithm of obesity, based on the classification AACE / ACE (2014), and the possibility of ursodeoxycholic acid as part of treatment and prevention recommendations in patients with NAFLD associated with obesity.

Keywords: obesity, diagnostic algorithm, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), medical and preventive recommendations, Ursodeoxycholic acid

For citing: Trukhan D.I. Bilevich O.A. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: features ursodeoxycholic acid. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 6: 86-94. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-86-94>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Последние десятилетия ознаменовались существенным ростом распространенности заболеваний, ассоциированных с изменением характера питания и образа жизни населения.

На официальном сайте Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) констатируется, что в 2014 г. в

мире более 1,9 млрд взрослых имеют избыточный вес, а более 600 млн страдают ожирением [1].

Сходные данные получены в международном системном анализе (1769 отчетов, опросов, исследований) распространенности избыточного веса и ожирения за период 1980–2013 гг., которые наглядно продемонстрировали

увеличение в мире доли взрослых и детей с индексом массы тела (ИМТ) 25 кг/м² и более. К настоящему времени свыше 1/3 взрослых в мире имеют избыточный вес – 36,9% мужчин и 38% женщин, а каждый десятый страдает ожирением (ИМТ 30 кг/м² и более) [2]. С учетом широкой распространенности ожирения в медицинской литературе в последнее десятилетие стал использоваться термин «globesity», подчеркивающий глобальность и значимость данного явления [2].

В Российской Федерации распространенность избыточной массы тела составляет 59,2%, а непосредственно ожирения – 24,1%, в США – 67,4 и 33,3%, в Великобритании – 63,6 и 25,8% соответственно [2].

Параллельно с увеличением числа лиц с избыточной массой тела и ожирением наблюдается существенный рост сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета (СД), а среди заболеваний органов пищеварения – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). В соответствии с данными ВОЗ [1], избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 44% всех случаев СД 2 типа, до 23% случаев ишемической болезни сердца (ИБС). В большинстве европейских стран, по данным EASO (European Association for the Study of Obesity), следствием ожирения среди взрослого населения являются 80% случаев СД 2 типа, 35% ИБС и 55% артериальной гипертензии (АГ) [3].

Ожирение стало чрезвычайно дорогостоящей проблемой здравоохранения и с точки зрения экономики, и с точки зрения индивидуального и общественного здоровья, долголетия и психологического благополучия [1, 4, 5].

На сегодняшний день ожирение не считается только эстетической проблемой, вызванной переизбытком и отсутствием самоконтроля. ВОЗ и национальные/международные медицинские/научные общества рекомендуют рассматривать ожирение как хроническое прогрессирующее заболевание, обусловленное избыточным накоплением жировой ткани, в результате воздействия многочисленных экологических и генетических факторов – «adiposity-based chronic disease (ABCD)» [6]. Так, в соответствии с определением ASMBS (American Society for Metabolic and Bariatric Surgery) ожирение – хроническое, рецидивирующее, многофакторное нейроповеденческое заболевание, при котором увеличение жира в организме способствует дисфункции жировой ткани и биомеханическому воздействию жировой ткани на окружающие ткани с развитием метаболических и психосоциальных последствий для здоровья [7].

По характеру распределения жира выделяют 2 основных типа ожирения: абдоминальное и глутеофemorальное. При абдоминальном типе основная масса жира расположена в брюшной полости, на передней брюшной стенке, туловище, шее и лице (андроидный, или мужской, тип ожирения). При глутеофemorальном типе отмечается преимущественное отложение жира на бедрах и ягодицах (гиноидный, или женский, тип ожирения). При смешанном типе отмечается равномерное распределение жировых отложений во всем организме человека.

В 1950 г. ожирение было включено ВОЗ в Международную классификацию болезней (МКБ), а в качестве

- **Таблица 1.** Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 2004)
- **Table 1.** Classification of obesity by BMI (WHO, 2004)

Наличие и выраженность ожирения	ИМТ (кг/м ²)
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Увеличение массы тела	25–29,9
Ожирение 1 степени	30–34,9
Ожирение 2 степени	35–39,9
Ожирение 3 степени – «болезненное (морбидное)» ожирение	≥ 40

основного критерия диагностики стал рассматриваться ИМТ (*табл. 1*). В настоящее время количественная оценка ожирения на основе ИМТ по-прежнему широко используется, поскольку является простым, легко воспроизводимым, надежным скрининговым критерием для оценки нормального, избыточного веса тела и ожирения.

В то же время исследования последнего десятилетия демонстрируют, что ИМТ не является достаточным критерием для прогнозирования развития и течения всех заболеваний/состояний, ассоциированных с ожирением и избытком массы тела. Так, в ряде проспективных исследований по оценке влияния избыточного ИМТ и ожирения на показатели смертности получены неоднозначные результаты, в частности, свидетельствующие о лучшей выживаемости пациентов с избыточным ИМТ и небольшим ожирением по сравнению с нормальным и сниженным ИМТ.

Поэтому в настоящее время активно обсуждается вопрос поиска дополнительных критериев оценки имеющегося у пациента ожирения. Так, новый алгоритм диагностики ожирения [8], предложенный в рекомендациях AACE/ACE, 2014 (American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology), включает в себя два компонента: а) оценку ИМТ с коррекцией на этнические особенности для выявления лиц с повышенным количеством жировой ткани и б) оценку значения ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением состояний, заболеваний или осложнений (*табл. 2*).

- **Таблица 2.** Классификация ожирения AACE/ACE(2014) [8]
- **Table 2.** Classification of obesity AACE/ACE (2014) [8]

Стадия ожирения	ИМТ (кг/м ²)	Ассоциированная с ожирением патология
Избыточный вес	≥ 25	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 0 стадии	≥ 30	Нет состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением
Ожирение 1 стадии	≥ 25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, легкой или средней степени выраженности
Ожирение 2 стадии	≥ 25	Имеется одно или более состояние/заболевание или осложнение, связанное с ожирением, тяжелой степени

К ассоциированным с ожирением состояниям и заболеваниям относятся: метаболический синдром (МС), нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2 типа, дислипидемия, АГ, НАЖБП, ГЭРБ, ночное апноэ, остеоартроз, затруднение/неспособность активно двигаться, синдром поликистозных яичников, стрессовое и urgentное недержание мочи, психологические расстройства / стигматизация [8].

Ориентация на возможные проблемы пациентов, которые могут быть связаны с повышением ИМТ, имеет более активную профилактическую направленность по сравнению с простой констатацией уровня ИМТ. Прежде всего это относится к пациентам с ИМТ ≥ 25 кг/м², у которых уже присутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением. Определенная либерализация подхода к пациентам с ИМТ ≥ 30 кг/м², у которых на данный момент обследования отсутствуют состояния/заболевания или осложнения, связанные с ожирением (ожирение 0 стадии), весьма относительна, поскольку «стадия 0» не гарантирует развитие у пациента в дальнейшем связанных с ожирением состояний/заболеваний или осложнений и, соответственно, последовательный переход в стадии 1 и 2. Наличие позитивного посыла в связи с отсутствием проблем, связанных с повышением ИМТ, является дополнительным фактором для выполнения пациентом профилактических рекомендаций для предупреждения в будущем возникновения проблем, связанных с ожирением [9, 10].

Диагностический алгоритм ожирения на основе классификации ААСЕ/АСЕ (2014) включает ряд последовательных этапов: на 1-м этапе врач первого контакта (терапевт или врач общей практики) проводит антропометрический скрининг, включающий определение ИМТ и измерение окружности талии (ОТ); на 2-м этапе врач первого контакта на основе клинического осмотра и рутинных лабораторно-инструментальных исследований проводит скрининг состояний/заболеваний или осложнений, связанных с ожирением; при их выявлении на 3-м этапе для оценки выраженности изменений обследование целесообразно проводить совместно с врачом соответствующей специализации; профилактические и лечебные рекомендации пациентам с ожирением 1 и 2 стадий на 4-м этапе должны быть даны не только врачом первого контакта, но и эндокринологом, кардиологом и другим врачом соответствующей специальности [9, 10].

Таким образом, формируется переход от оценки ожирения на основе ИМТ («ИМТ-ориентированный подход») к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний («подход, ориентированный на осложнения»).

Одним из наиболее часто ассоциированных с ожирением патологических состояний является МС, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ. Базисным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (ОТ > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин). К дополнительным критериям

МС относятся: уровень АД > 140 и 90 мм рт. ст. или лечение АГ препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет < 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет < 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [11].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать НАЖБП в качестве печеночного компонента МС [12–14].

В настоящее время понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий:

- жировую дистрофию (стеатоз печени),
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов (неалкогольный или метаболический стеатогепатит – НАСГ) и фиброзом (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз).

Первичная НАЖБП, как правило, ассоциирована с ожирением и эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена. Так, НАЖБП существенно чаще выявляется у пациентов с ожирением и нарушениями жирового и углеводного обмена: у 90% пациентов с ожирением [15] и дислипидемией [16, 17], у 3 из 5 пациентов с СД 2 типа [18, 19]. НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [20, 21], СД 2 типа, хронической болезни почек и колоректального рака [14, 22].

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия показывают, что НАЖБП является одним из самых распространенных гастроэнтерологических заболеваний в США и странах Западной Европы. В общей популяции взрослого населения индустриально развитых стран распространенность НАЖБП варьирует в различных эпидемиологических исследованиях в пределах 20–35% (в среднем 25%), а в некоторых этнических группах, например, среди испаноязычных людей, достигает 45% [23]. Распространенность НАЖБП увеличивается с возрастом [20].

В США с 1988 по 2008 г. в рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys была изучена распространенность хронических болезней печени (ХБП) [24]. За период наблюдения распространенность гепатита В, гепатита С и алкогольного гепатита практически не изменилась, а доля НАЖБП среди ХБП увеличилась с 46,8% до 75,1%. При этом параллельно росту распространенности НАЖБП отмечен

рост распространенности ожирения, инсулинорезистентности, СД 2 типа и АГ.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) имеет место у 10% пациентов с НАЖБП (2–3% всех взрослых). Чаще НАСГ выявляется у женщин в возрасте 40–50 лет (в 60–75% случаев) [25]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в цирроз печени. Обследование больших групп пациентов с криптогенным циррозом печени, включавшее оценку сопутствующих заболеваний и факторов риска, позволяет предполагать, что во многих случаях (до 60–80%) цирроз печени «неясной этиологии» развивается на фоне недиагностируемого НАСГ.

В России, по данным большого эпидемиологического исследования по выявлению распространенности НАЖБП в российской популяции DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика В.Т. Ивашкина, включившего в себя более 30 тыс. амбулаторных пациентов врачей первого контакта, НАЖБП была зарегистрирована у 27% пациентов. Из них неалкогольный стеатоз был выявлен в 80,3%, а стеатогепатит и цирроз, соответственно, в 16,8 и 2,9% случаев. При этом о наличии данного заболевания знал лишь 1% из обследованных лиц [12, 26].

В конце 2015 г. экспертами Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням подведены итоги всероссийского эпидемиологического исследования распространенности НАЖБП DIREG2, проводившегося в 16 городах России в 2013–2014 гг. Участниками исследования стали более 50 тыс. пациентов и более 1000 гастроэнтерологов, терапевтов и педиатров, ведущих амбулаторный прием. По результатам исследования НАЖБП выявлена у 37,3% участников. При этом отмеченный рост заболеваемости приходится в первую очередь на группы трудоспособного населения в возрасте от 18 до 39 лет. К основным факторам риска развития НАЖБП отнесены: ИМТ > 27 кг/м², ожирение, СД, гиперхолестеринемия. Факторы риска выявлены у 92% пациентов с НАЖБП [27, 28].

Главной клинической особенностью течения НАЖБП (стеатоза и НАСГ) является малосимптомность. Симптомы НАЖБП неспецифичны и свидетельствуют лишь о самом факте поражения печени, но не коррелируют со степенью его тяжести [29, 30].

Астения (общая слабость, повышенная утомляемость и пр.) является наиболее частым синдромом, выявляемым у пациентов со стеатозом и НАСГ. Выявление при осмотре пациента с НАСГ «бессимптомной» гепатомегалии может достигать, по данным литературы, 75% случаев. Другие характерные для ХБП симптомы у большинства пациентов чаще всего отсутствуют.

Средний возраст больных на момент диагностики НАЖБП составляет 45–50 лет. Большинство пациентов, страдающих стеатозом печени и НАСГ, имеют избыточную массу тела, на 10–40% превышающую идеальную (ИМТ >

30 кг/м²). При первичной НАЖБП в клинической картине присутствуют симптомы, связанные с сопутствующими нарушениями углеводного и липидного обмена.

Частой составляющей клинической картины НАЖБП является наличие симптомокомплекса функциональных расстройств билиарного тракта (дисфункции желчного пузыря и желчевыводящих путей) – до 30% больных предъявляют жалобы на боли и дискомфорт в правом подреберье, связанные с приемом пищи [31, 32].

При лабораторных исследованиях возможно выявление синдромов цитолиза и холестаза [33, 34]. Синдром цитолиза при НАЖБП проявляется повышением активности сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в 2–3 раза и аспаратаминотрансферазы (АСАТ) в 2–10 раз по сравнению с нормой. Оценка соотношения АСАТ/АЛАТ не позволяет провести различия между алкогольным гепатитом и НАСГ. Соотношение АСАТ/АЛАТ, превышающее 3, обнаруживается примерно у 32% пациентов с НАСГ, свыше 1 – у 40% пациентов.

Синдром холестаза: гипербилирубинемия в пределах 25–35 ммоль/л имеет место в 12–17% случаев, чаще уровень сывороточного билирубина сохраняется в пределах нормы. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) умеренно повышена у 40–60% пациентов. У 30–60% больных НАСГ возможно повышение активности ЩФ и гаммаглутамил-транспептидазы (ГГТП), обычно не более чем до 2 норм.

Мезенхимально-воспалительный синдром, или синдром воспаления, не является характерным для НАСГ, однако возможно выявление гипергаммаглобулинемии у 13–30% больных, антител к ядерному антигену в титре 1:40 – 1:320 – у 40% больных, при этом антитела к гладкой мускулатуре отсутствуют.

Синдром гепатодепрессии также не характерен для НАСГ. Печеночно-клеточная недостаточность развивается лишь при формировании цирроза печени, однако гипоальбуминемия при НАСГ отмечается у больных с диабетической нефропатией.

У пациентов часто определяются лабораторные признаки нарушения углеводного (повышение уровня глюкозы крови или нарушенная толерантность к глюкозе) и жирового (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) обмена. Гематологические нарушения для НАСГ не характерны вплоть до развития гиперспленизма при циррозе печени.

Инструментальные методы обследования (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Радионуклидное сканирование с коллоидом серы, меченным ^{99m}Tc, позволяет визуализировать очаговый стеатоз как дефекты накопления изотопа. С помощью методов визуализации не представляется возможным провести различия между стеатозом печени и НАСГ. ФГДС позволяет диагностировать варикозное расширение вен пищевода при трансформации стеатогепатита в цирроз печени [35].

НАЖБП чаще всего выявляется случайно, когда при УЗИ органов брюшной полости пациента выявляют при-

знаки жировой дистрофии печени. К ультразвуковым признакам диффузного жирового поражения печени относятся: 1) диффузная гиперэхогенная эхоструктура («яркая» печень); 2) усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками; 3) нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка; 4) дистальное затухание (ослабление) сигнала. В ряде случаев на фоне жировой инфильтрации могут визуализироваться участки пониженной эхогенности, соответствующие неизмененной паренхиме печени [36, 37].

Морфологическое исследование печени служит основной диагностики НАЖБП, однако без учета данных анамнеза (исключения употребления пациентом алкоголя в гепатотоксической дозе – более 20 мл этанола в сутки) по гистологической картине невозможно провести различие между алкогольным гепатитом и НАСГ. В соответствии с рекомендациями Болонской конференции (2009) биопсию печени пациентам с НАЖБП рекомендуется проводить в следующих случаях: наличие мотивации пациента, сахарного диабета 2 типа, абдоминального (андроидного) ожирения, тромбоцитопении $140 \times 10^9/\text{л}$ и менее, инсулинорезистентности, любых косвенных признаков цирроза [38]. В тех случаях, когда уровень сывороточных аминотрансфераз в норме, биопсия печени не показана.

Из представленных выше эпидемиологических данных вытекает важный практический вывод: каждый третий-четвертый пациент, посещающий врача-терапевта и врача общей практики в поликлиниках России, нуждается в профилактическом лечении стеатоза печени [12, 27, 28].

Патогенетически обоснованными в лечении НАЖБП, связанной с ожирением, являются мероприятия, направленные на модификацию образа жизни, которые включают рациональное питание и регулярные дозированные физические нагрузки.

Общепринятой схемы медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время нет. Однако это не исключает возможность использования лекарственных препаратов в дополнение к рекомендациям по диете и режиму.

Лечебные мероприятия при НАЖБП целесообразно проводить как можно ранее, на стадии стеатоза. Большинству пациентов с НАЖБП, связанной с ожирением, показана терапия, сочетающая в себе стабилизацию мембран гепатоцитов, антиоксидантную защиту, иммуномодуляцию, обеспечивающую противовоспалительную активность, а также направленная на купирование проявлений дисфункции желчевыводящих путей [39–41]. С этой целью в российских [42–48] и международных [49–59] обзорах, исследованиях и рекомендациях обосновано применение в комплексной терапии НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

УДХК – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. На фоне ее приема уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Механизмы действия УДХК многообразны и

пока окончательно не изучены. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК обладает гепатопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, антифибротическим, антиоксидантным, апоптозномализующим, цитопротективным, литолитическим и антиканцерогенным эффектами [29, 45, 48, 60, 61].

Гепатопротективный эффект проявляется в конкуренции с токсичными желчными кислотами и снижении их концентрации в пуле желчных кислот; стабилизации мембраны клеток путем встраивания УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, защите гепатоцитов и холангиоцитов от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, алкоголь, лекарственные препараты и др.).

Антихолестатический эффект заключается в снижении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Ca^{2+} -зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник.

Иммуномодулирующий эффект обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците; нормализацией активности естественных киллеров; уменьшением образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов; снижением атаки клеток печени иммунокомпетентными иммуноглобулинами, что в конечном результате подавляет аутоиммунное воспаление и тормозит аутоиммунные реакции, направленные на клетки печени и желчных путей.

Гипохолестеринемический эффект определяется снижением всасывания холестерина в кишечнике и уменьшением его синтеза в печени и экскреции его в желчь, умеренным торможением активности ГМК-КоА-редуктазы.

Антифибротический эффект выражается в снижении апоптозиндуцированной активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез; препятствии поглощению апоптотических телец звездчатыми клетками; уменьшении уровня маркеров фиброгенеза (коллаген-1, TGF и др.); стабилизации цитохрома P450, нормализации активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; подавлении активности звездчатых клеток и перисинусоидального коллагенообразования. УДХК достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Антиоксидантный эффект связан с блокированием высвобождения свободных радикалов, увеличением уровня глутатиона в плазме и подавлением процессов перекисного окисления липидов.

Цитопротективный эффект с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофиль-

ными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке.

Апоптоз нормализующий эффект УДХК проявляется ингибированием классического митохондриального (внутреннего) пути апоптоза, снижением выхода митохондриального цитохрома С; участием в предотвращении внешнего пути апоптоза, модулированием экспрессии генов на клеточной мембране; взаимодействием с ядерными рецепторами стероидов; снижением уровня ионизированного кальция в цитоплазме гепатоцитов; нормализацией апоптотических процессов в клетке, регуляцией уровня про- и антиапоптотических протеинов (Bcl-2 и др.), сдерживанием экспрессии ФНО- α .

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения при любой клинической форме НАЖБП. Эффективность УДХК при НАЖБП обусловлена патогенетической обоснованностью назначения препарата, поскольку он воздействует на большинство факторов и первого, и второго «ударов» в развитии болезни.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные, проявляющиеся уменьшением выраженности клинико-лабораторных синдромов уже через 2–3 нед., и долгосрочные, развивающиеся при длительном применении УДХК [62]. Краткосрочные эффекты УДХК: антихолестатический, литолитический и гипохолестеринемический проявляются в снижении уровня маркеров холестаза: ЩФ, ГГТП, билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшении кожного зуда; гепато- и цитопротективный, апоптоз нормализующий эффекты – в снижении маркеров цитолиза: АЛТ, АСТ, количества некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующий эффект – в снижении уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома (γ -глобулинов, С-реактивного белка и активности воспаления по данным гистологического исследования); антифибротический эффект – в снижении маркеров фиброза, замедлении перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни пациента [48].

Средняя суточная доза УДХК при НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита составляет 10–15 мг/кг в 2 приема, длительность терапии – не менее 1 года, иногда до 2-х лет и более [46].

Дополнительным аргументом в пользу выбора УДХК среди других гепатопротекторов при ассоциированной с

ожирением и МС НАЖБП является наличие базисной связи молекулы УДХК с метаболизмом липидов и углеводным гомеостазом, что позволяет применять УДХК в лечении инсулинорезистентности [45]. Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного X-рецептора. УДХК служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии [48, 63].

Наряду с инсулинорезистентностью у пациентов с ожирением и МС формируется и феномен лептинорезистентности, ассоциированный с развитием НАЖБП у данной категории пациентов [64–66]. Лептин является регуляторным белком семейства адипокинов, поддерживающим энергетический гомеостаз организма и препятствующий развитию ожирения. Нарушение передачи лептинового сигнала к гипоталамусу приводит к лептинорезистентности и ее грозным осложнениям. Понимание механизмов лептинорезистентности важно для разработки профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение атеросклероза, СД, артериальной гипертензии. В экспериментальных и клинических исследованиях отмечены возможности УДХК блокировать лептин-литическую индукцию и снижать уровень лептина [42, 67–71].

Ингибирующий эффект УДХК в отношении фермента ГМК-КоА-редуктазы, участвующего в синтезе эндогенного холестерина, может положительно влиять на дислипидемию, что позволяет использовать УДХК в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита и гипертрансаминаземией выше 3 норм в стандартной дозе 15 мг/кг.

Пациентам с МС и дислипидемией показана липидснижающая терапия, однако на практике именно наличие у пациента НАЖБП ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза, и/или имеющим высокие уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, назначается комбинированная терапия: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес., до нормализации уровня аминотрансфераз. При гипераминотрансфераземии выше 3 норм показана монотерапия препаратами УДХК с последующим контролем активности печеночных ферментов и добавлением статина после их снижения [48, 72–74].

Схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени включена в методические рекомендации Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных

хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» [75].

Таким образом, у пациентов с ожирением, при наличии состояний/заболеваний и осложнений, с ним связанных, и прежде всего МС и НАЖБП, в комплекс лечебно-профилактических рекомендаций целесообразно включение препаратов УДХК.

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «урсодезоксихолевая кислота» были представлены двумя

европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК – Urso® компании Tanabe Seiaiku Co Ltd (Япония), появившийся в РФ позже дженериков и покинувший ее в начале нынешнего века. В настоящее время препарат Urso® присутствует только на фармрынках Японии и Канады. В последние годы в РФ появилось еще несколько дженерических препаратов УДХК, однако не все они соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [76–78].



Поступила/Received 20.05.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet N°311 Updated January 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-781.
- Frühbeck G., Toplak H., Woodward E. et al. Obesity: The gateway to ill health - an EASO Position Statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6(2):117-120.
- Finkelstein E.A., Trogon J.G., Cohen J.W., Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity: payer- and service-specific estimates. *Health Aff (Millwood)*. 2009 Sep-Oct;28(5):822-831.
- Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013 Mar;273(3):219-234.
- World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. Fact sheet no Geneva: World Health Organization; 2013.
- Defining Obesity. URL: <http://asmbs.org/patients/disease-of-obesity>.
- Garvey W.T., Garber A.J., Mechanick J.I. et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract*. 2014 Sep;20(9):977-989.
- Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*. 2016;8:68-74. [Trukhan D.I., Ivanova D.S. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: therapeutic options. *Consilium Medicum*. 2016;8:68-74.] (In Russ.)
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности эссенциальных фосфолипидов. *Медицинский совет*. 2016;4:116-22. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity: the potential of essential phospholipids. *Meditsinsky Sovet*. 2016;4:116-22.] (In Russ.)
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. [Guidelines for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013>.] (In Russ.)
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации). М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. 20 с. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpeikova Yu.O. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease (Metadological guidelines). М.: Publishing House «M-Vesti» LLC 2009. 20 p.] (In Russ.)
- Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вестни*. 2010;2:72–78. [Drapkina O.M., Gatsolaeva D.S., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2010;2:72–78.] (In Russ.)
- Than N.N., Newsome P.N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. 2015;239:192-202.
- Machado M., Marques-Vidal P., Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45(4):600-606.
- Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R.A., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013;5(5):1544-1560.
- Chang E., Park C.Y., Park S.W. Role of thiazolidinediones, insulin sensitizers, in non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(6):517-524.
- Williamson R.M., Price J.F., Glancy S., Perry E., Nee L.D., Hayes P.C. et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011;34(5):1139-1144.
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2015. 119 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. The clinical presentation, diagnosis and treatment of major endocrine and hematological diseases. Novokuznetsk: Poligrafist LLC, 2015. 119 p.] (In Russ.)
- Brea A., Puzo J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Int. J. Cardiol*. 2013;167(4):1109-1117.
- Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008;51(11):1947-1953.
- Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174-1197.
- Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:5–10.
- Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2011;5:261-267. [Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Changes in the prevalence of major chronic liver diseases in the United States from 1998 to 2008. *Klinicheskaya Gastroenterologiya i Gepatologiya. Russkoe Izdanie*. 2011;5:261-267.] (In Russ.)
- Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-1219.
- Драпкина О., Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation. International liver congress. 2010. Abstract book. P.138.
- Подведение итогов Всероссийского исследования DIREG-2. [Announcement of results of the All-Russian DIREG-2 study. URL: <http://ria-ami.ru/read/19366>.] (In Russ.)
- Подведены итоги Всероссийского эпидемиологического исследования распространенности неалкогольной жировой болезни печени. [The results of the All-Russian epidemiological study of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease. URL: <http://con-med.ru/news/podvedeny-itogi-id=113570>.] (In Russ.)
- Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;1:3-9. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease in the first contact physician practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2012;1:3-9.] (In Russ.)
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Викторова И.А. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник врача общей практики*. 2013;3:58-68. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Viktorova I.A. The role of the general practitioner in the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Spravochnik Vracha Obschey Praktiki*. 2013;3:58-68.] (In Russ.)
- Бутов М.А., Ардатова В.Б., Шелухина С.В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. Рязань, 2004. 39 с. [Butov M.A., Ardatova V.B., Shelukhina S.V. Biliary tract dysfunctions: diagnosis, pharmaceutical correction. Ryazan, 2004. 39 p.] (In Russ.)
- Крюков Н.Н., Качковский М.А., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Настольная книга терапевта. Диагностический справочник. М.: Астрель, 2012. 672 с. [Kryukov N.N., Kachkovsky M.A., Babanov S.A., Verbovoy A.F. Reference book of the therapist. Diagnostic reference. М.: Astrel, 2012. 672 p.] (In Russ.)

33. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*. 2014;2:10-15. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: medical and dietary guidelines of the first contact physician. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*. 2014;2:10-15.] (In Russ.)
34. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. *Медицинский совет*. 2015;17:78-84. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary guidelines at the stage of primary health care. *Meditsinsky Sovet*. 2015;17:78-84.] (In Russ.)
35. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. 264 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Liver disease. SPb.: Publishing House Foliant, Ltd., 2010. 264 p.] (In Russ.)
36. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: диетические и лечебные рекомендации врача общей практики. *Терапевт*. 2013;8:4-15. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: dietary and therapeutic guidelines of a general practitioner. *Terapevt*. 2013;8:4-15.] (In Russ.)
37. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Поликлиника*. 2013;1:63-68. [Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease in the first contact physician practice. *Poliklinika*. 2013;1:63-68.] (In Russ.)
38. Ratzui V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH. EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. Program and Abstracts. P. 29.
39. Гастроэнтерология. Национальное руководство под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 700 с. [Gastroenterology. National guidance under the editorship of V.T. Ivashkina T.L. Lapine M GEOTAR-Media 2008 700 p] (In Russ.)
40. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей под общ. ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2007. 1045 с. [Rational pharmacotherapy of the digestive system diseases: a guide for practitioners. Under the editorship of V.T. Ivashkina. M.: Litterra, 2007. 1045 p.] (In Russ.)
41. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;1:3-8. [Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: the rationale for pathogenetic therapy. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2009;1:3-8.] (In Russ.)
42. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивякова О.Н. Урсодоэзоксиколовая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;1:82-86. [Tanchenko O.A., Naryshkina S.V., Sivyakova O.N. Ursodeoxycholic acid in the complex treatment of patients with metabolic syndrome. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2012;1:82-86.] (In Russ.)
43. Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. *Российские медицинские вести*. 2014;2:23-32. [Buyeverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome. *Rossiyskie Meditsinskie Vesti*. 2014;2:23-32.] (In Russ.)
44. Променашева Т.Е., Козлова Н.М., Колесниченко Л.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к лечению. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;2:174-179. [Promenasheva T.E., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to the treatment. *Zabaikalsky Meditsinsky Vestnik*. 2015;2:174-179.] (In Russ.)
45. Звенигородская Л.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений, патогенетические акценты, подходы к терапии. *Трудный пациент*. 2015;10:11:37-43. [Zvenigorodskaya L.A. Non-alcoholic fatty liver disease: the evolution of ideas, pathogenetic accents, approaches to therapy. *Trudny Patsient*. 2015;10:11:37-43.] (In Russ.)
46. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОРП) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment (guidelines for therapists, 2nd version). Approved by the 16th Scientific Society of Gastroenterology Congress of Russia (NOGR) and the 11th National Congress of Therapists on November 25, 2016 URL: <http://nogr.org/index.php/guide-lines/80-ru-guide-lines-liver/>.] (In Russ.)
47. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *РЖГГК*. 2016;2:24-42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological Association. *RJGGK*. 2016;2:24-42.] (In Russ.)
48. Казюлин А.Н. Место урсодоэзоксиколовой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *РМЖ*. 2017;17:1248-1257. [Kazyulin A.N. The role of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. *RMJ*. 2017;17:1248-1257.] (In Russ.)
49. Lindor K.D., Kowdly K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004 Mar;39(3):770-778.
50. Bellentani S. Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Feb;17(2):137-140.
51. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;3(6):318-328.
52. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbing B., Steuerwald M., Zimmermann A.; 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 Dec;4(12):1537-1543.
53. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Mar;40(Suppl 1):S1-60.
54. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-
- controlled trial. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):472-479.
55. Ratzui V., De Ledinghen V., Oberti F. et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011 May;54(5):1011-1019.
56. Pietu F., Guillaud O., Walter T. et al. Ursodeoxycholic acid with vitamin E in patients with nonalcoholic steatohepatitis: long-term results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Apr;36(2):146-155.
57. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013 Sep 23;13:140.
58. Nascimbeni F., Pais R., Bellentani S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):859-871.
59. Ozel Coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;27(2):142-149.
60. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодоэзоксиколовой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003;6:318-322. [Nadinskaya M.Yu. The study of the use of ursodeoxycholic acid in hepatology from the perspective of medicine based on scientific evidence. *Consilium Medicum*. 2003;6:318-322.] (In Russ.)
61. Махов В.М., Угрюмова Л.Н., Балахонов А.А., Мамиева З.А. Урсодоэзоксиколовая кислота: взгляд терапевта. *Медицинский совет*. 2017;15:112-116. [Makhov V.M., Ugryumova L.N., Balakhonov A.A., Mamiyeva Z.A. Ursodeoxycholic acid: a view of the therapist. *Meditsinsky Sovet*. 2017;15:112-116.] (In Russ.)
62. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 28 с. [Morozov S.V., Kucheryavyy Yu.A. Hepatoprotectors in clinical practice: rational aspects of use. A guide for physician. M.: 4TE Art, 2011. 28 p.] (In Russ.)
63. Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398-404.
64. Данилова Л.И. Инсулинорезистентность, лептинорезистентность и артериальная гипертензия – терапевтические цели при метаболическом синдроме. *Медицинские новости*. 2007;3:23-26. [Danilova L.I. Insulin resistance, leptin resistance and arterial hypertension are therapeutic targets for the metabolic syndrome. *Meditsinskie Novosti*. 2007;3:23-26.] (In Russ.)
65. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Покровская Р.А. и др. Ожирение: роль лептина. *Лечение и профилактика*. 2014;2(10):86-91. [Ametov A.S., Abdulkadirova F.R., Pokrovskaya R.A., et al. Obesity: the role of leptin. *Lechenie i Profilaktika*. 2014;2(10):86-91.] (In Russ.)
66. Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2015;4(120):107-110. [Chumakova G.A., Ott A.V., Veselovskaya N.G. et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2015;4(120):107-110.] (In Russ.)
67. Anderson C.D., Upadhyay G., Conzen K.D. et al. Endoplasmic reticulum stress is a mediator of posttransplant injury in severely steatotic liver allografts. *Liver Transpl*. 2011 Feb;17(2):189-200.

68. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009 Sep;29(8):1184-1188.
69. Cao A.L., Wang L., Chen X. et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 2016 Jun;96(6):610-622.
70. Ali M.H., Messiha B.A., Abdel-Latif H.A. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats. *Pharm Biol.* 2016 Jul;54(7):1198-1208.
71. Collin A., Noacco A., Talvas J. et al. Enhancement of Lytic Activity by Leptin Is Independent From Lipid Rafts in Murine Primary Splenocytes. *J Cell Physiol.* 2017 Jan;232(1):101-109.
72. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;10(6):330-344.
73. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;2:147-152. [Martsevich S.Yu., Kutishenko NP, Drozdova L.Yu. et al. the research team of RAKURS study. Study of the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RAKURS study). *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2014;2:147-152.] (In Russ.)
74. Райхельсон К.Л., Прашнова М.К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015;12:50-60. [Raykhelson K.L., Prashnova M.K. Ursodeoxycholic acid: current guidelines and prospects for administration. *Doctor.Ru. Gastroenterologiya.* 2015;12:50-60.] (In Russ.)
75. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М., 2014. 112 с. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.gnicpm.ru>. [Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development: Guidelines. Under the editorship of S.A. Boytsova and A.G. Chuchalina. M., 2014. 112 p. URL: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.gnicpm.ru>.] (In Russ.)
76. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16. [Trukhan D.I., Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii.* 2013;5:9-16.] (In Russ.)
77. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;4:81-87. [Tarasova L.V., Trukhan D.I. Drug safety in gastroenterology. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2013;4:81-87.] (In Russ.)
78. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-49. [Trukhan D.I. The choice of drug from the perspective of rational pharmacotherapy. *Consilium Medicum.* 2013;11:45-49.] (In Russ.)

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru