

# Влияние урсодезоксихолевой кислоты на динамику показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза и фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: систематический обзор и метаанализ

**А.Р. Хурматуллина**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>, [khurmatullina\\_a\\_r@student.sechenov.ru](mailto:khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru)

**Д.Н. Андреев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

**И.В. Маев**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaeв@rambler.ru](mailto:igormaeв@rambler.ru)

**Ю.А. Кучерявый**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, [proped@mail.ru](mailto:proped@mail.ru)

**А.В. Заборовский**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, [zaborovsky\\_av@rosunimed.ru](mailto:zaborovsky_av@rosunimed.ru)

<sup>1</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>3</sup> Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предме-  
стье, д. 2, корп. 2

## Резюме

**Введение.** Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) достоверно снижает маркеры цитолиза и холестаза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), однако ее роль в регрессе неинвазивных маркеров стеатоза и фиброза обсуждается.

**Цель.** Оценить влияние УДХК на динамику показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП.

**Материалы и методы.** Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 г. с предварительной регистрацией протокола в международной базе PROSPERO (CRD420261396761). Поиск исследований проводился в базах MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus и РИНЦ до 03.02.2026 г. Включались исследования, в которых оценивалась динамика неинвазивных маркеров стеатоза (FLI, St-индекс) или фиброза (FIB-4, NFS, APRI, FibroTest) у взрослых пациентов с НАЖБП на фоне терапии УДХК. Для количественного синтеза рассчитывали стандартизованную разность средних (CPC) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

**Результаты.** В метаанализ включено 8 исследований (n = 729). Терапия УДХК ассоциировалась со статистически значимым снижением индекса FLI (CPC = -0,58; 95% ДИ: от -0,75 до -0,41; n = 7), FIB-4 (CPC -0,63; 95% ДИ: от -1,15 до -0,11; n = 4), APRI (CPC -0,49; 95% ДИ: от -0,93 до -0,05; n = 3) и FibroTest (CPC -0,07; 95% ДИ: от -0,13 до -0,01; n = 1). Для NFS наблюдалась направленность эффекта в сторону регресса, однако результат не достиг статистической значимости (CPC -0,62; 95% ДИ: от -1,32 до 0,08; n = 4). Дополнительный интегральный анализ всего пула работ с исключением дабл-каунтинга выявил достоверное снижение показателей неинвазивных индексов фиброза после терапии УДХК (CPC -0,16; 95% ДИ: от -0,21 до -0,11; n = 7).

**Заключение.** Терапия УДХК у пациентов с НАЖБП ассоциирована с достоверным снижением показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза (FLI) и фиброза (FIB-4, APRI).

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатоз, фиброз, FLI, FIB-4, APRI, NFS, St-индекс, метаанализ

**Для цитирования:** Хурматуллина АР, Андреев ДН, Маев ИВ, Кучерявый ЮА, Заборовский АВ. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на динамику показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза и фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: систематический обзор и метаанализ. *Медицинский совет.* 2026;20(8):70–81. <https://doi.org/10.21518/ms2026-221>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Effect of ursodeoxycholic acid on changes in non-invasive calculated indices of steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis

Alsu R. Khurmatullina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-4358-7823>, [khurmatullina\\_a\\_r@student.sechenov.ru](mailto:khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru)

Dmitriy N. Andreev<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, [dna-mit8@mail.ru](mailto:dna-mit8@mail.ru)

Igor V. Maev<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>, [igormaev@rambler.ru](mailto:igormaev@rambler.ru)

Yury A. Kucheryavyi<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>, [proped@mail.ru](mailto:proped@mail.ru)

Andrey V. Zaborovskiy<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7923-9916>, [zaborovsky\\_av@rosunimed.ru](mailto:zaborovsky_av@rosunimed.ru)

<sup>1</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

<sup>3</sup> Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Podvorye St., Glukhovo Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143421, Russia

## Abstract

**Introduction.** Ursodeoxycholic acid (UDCA) significantly reduces markers of cytolysis and cholestasis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); however, its role in improving non-invasive markers of steatosis and fibrosis remains a matter of discussion.

**Aim.** To evaluate the effect of UDCA therapy on changes in non-invasive calculated indices of steatosis and fibrosis in patients with NAFLD.

**Materials and methods.** This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. The study protocol was prospectively registered in the international PROSPERO database (CRD420261396761). MEDLINE/PubMed, Embase, the Cochrane Library, Scopus, and the Russian Science Citation Index were searched through February 3, 2026. Studies evaluating changes in non-invasive markers of steatosis (FLI and St-index) or fibrosis (FIB-4, NFS, APRI, and FibroTest) in adult patients with NAFLD receiving UDCA therapy were included. Standardized mean differences (SMDs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated for the quantitative synthesis.

**Results.** Eight studies involving a total of 729 patients were included in the meta-analysis. UDCA therapy was associated with statistically significant reductions in FLI (SMD = -0.58; 95% CI: -0.75 to -0.41; n = 7), FIB-4 (SMD = -0.63; 95% CI: -1.15 to -0.11; n = 4), APRI (SMD = -0.49; 95% CI: -0.93 to -0.05; n = 3), and FibroTest (SMD = -0.07; 95% CI: -0.13 to -0.01; n = 1). A trend towards improvement was observed for NFS, although the result did not reach statistical significance (SMD = -0.62; 95% CI: -1.32 to 0.08; n = 4). An additional pooled analysis of the full study set, with avoidance of double-counting, demonstrated a statistically significant reduction in non-invasive fibrosis indices after UDCA therapy (SMD = -0.16; 95% CI: -0.21 to -0.11; n = 7).

**Conclusion.** UDCA therapy in patients with NAFLD is associated with statistically significant reductions in non-invasive calculated indices of steatosis (FLI) and fibrosis (FIB-4 and APRI).

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, steatosis, fibrosis, FLI, FIB-4, APRI, NFS, St-index, meta-analysis

**For citation:** Khurmatullina AR, Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyi YuA, Zaborovskiy AV. Effect of ursodeoxycholic acid on changes in non-invasive calculated indices of steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(8):70–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-221>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая в современной международной номенклатуре рассматривается в рамках концепции метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний печени в мире [1, 2]. По данным недавнего метаанализа, глобальная распространенность НАЖБП среди взрослых составляет около 30%, а само заболевание тесно связано с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими кардиометаболическими факторами риска [3]. В Российской Федерации проблема также имеет высокую актуальность: согласно метаанализу 2023 г., обобщенная распространенность

НАЖБП среди взрослого населения страны составила 35,9% [4]. Данные недавнего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-3 также подтверждают высокую частоту НАЖБП в российской популяции: стандартизованная частота FLI  $\geq 60$  достигла 42,3%, что выше показателей прошлого исследования ЭССЕ-РФ-2 [5, 6]. Помимо этого, высокая распространенность заболевания показана и среди госпитализированных пациентов – в многопрофильных стационарах Москвы в 2022–2024 гг. [7].

Клинический спектр НАЖБП варьирует от изолированного стеатоза до стеатогепатита, прогрессирующего фиброза и цирроза. При этом именно выраженность фиброза печени в настоящее время рассматривается как ключевая детерминанта неблагоприятных печеночных исходов и один из важнейших факторов прогноза у данной

категории пациентов [8, 9]. Кроме того, тяжесть фиброза имеет значение не только для гепатологических, но и для кардиометаболических исходов: у пациентов с биопсийно подтвержденной НАЖБП более высокие показатели по индексу NAFLD Fibrosis Score (NFS) были независимыми предикторами инцидентных сердечно-сосудистых событий [10]. В связи с этим ранняя идентификация и динамическая оценка фиброза приобретают принципиальное значение как в клинической практике, так и в исследованиях эффективности терапии [11].

В идеале оценка эффективности терапии НАЖБП должна основываться на данных парных биопсий печени, поскольку именно гистологическая верификация остается референсным методом оценки стеатоза, воспаления и фиброза и до сих пор рассматривается как основная конечная точка в рандомизированных контролируемых исследованиях [12]. Однако широкое использование этой методологии в реальной клинической практике ограничено ее инвазивностью, риском осложнений, вариабельностью гистологической интерпретации и организационной сложностью [13]. В результате как в международной, так и в российской практике акцент закономерно смещается на динамику биохимических показателей цитолиза и холестаза, а также на неинвазивные суррогатные маркеры стеатоза и фиброза, которые определяются путем расчета индексов. Современные рекомендации AASLD, EASL и российские клинические рекомендации предлагают пошаговый подход к стратификации риска с использованием сывороточных индексов, прежде всего FIB-4, и последующим применением методов визуализации, включая транзитную эластографию (с режимами CAP и LSM) и MPT с определением протонной плотности фракции жира (MPT-PDFF) [14–16], тогда как стандартное ультразвуковое исследование имеет ограниченную чувствительность, особенно при менее выраженном стеатозе [17, 18]. Таким образом, неинвазивные маркеры стеатоза и фиброза представляют собой значимые конечные точки для оценки терапевтического воздействия при НАЖБП.

Несмотря на высокую распространенность НАЖБП, возможности фармакотерапии заболевания в течение длительного времени оставались ограниченными, а основой лечения по-прежнему являются модификация образа жизни, снижение массы тела и коррекция метаболических нарушений [14, 15]. На этом фоне сохраняется интерес к препаратам с цитопротективными, противовоспалительными и потенциально антифибротическими свойствами, способным оказывать влияние не только на биохимические показатели, но и на параметры ремоделирования паренхимы печени.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является гидрофильной желчной кислотой, обладающей мембраностабилизирующим, антиапоптотическим и противовоспалительным действием [19, 20]. Как терапевтический агент в гепатологии УДХК используется уже несколько десятилетий: в настоящее время она является стандартной терапией первой линии при первичном билиарном холангите, рассматривается в рекомендациях по первичному склерозирующему холангиту, а при внутриспеченочном холестазе

беременности признается препаратом первой линии для контроля симптомов и снижения уровня желчных кислот [21, 22]. В последних российских клинических рекомендациях по НАЖБП (2024 г.) УДХК рассматривается среди базовых фармакологических средств, применяемых в клинической практике для лечения этого заболевания [23].

Ранее опубликованные метаанализы показали, что применение УДХК у пациентов с НАЖБП или НАСГ может сопровождаться снижением уровней АЛТ, АСТ и/или ГГТ. Так, метаанализ 2020 г. показал преимущественно эффект в отношении АЛТ [24], метаанализ 2022 г. у пациентов с НАСГ – снижение АЛТ и ГГТ без значимого влияния на гистологию [25], а метаанализ 2024 г. – улучшение биохимических показателей печени, главным образом печеночных трансаминаз и ГГТ [26]. Результаты недавнего зонтичного обзора (2026 г.) показывают, что применение УДХК сопровождается воспроизводимым улучшением всего спектра цитолитических и холестатических печеночных ферментов, что отражает регресс воспаления в печени и поддерживает интерес к дальнейшей оценке ее эффектов на стеатоз и фиброз [27]. В частности, в одном многоцентровом исследовании 6-месячная терапия УДХК сопровождалась снижением FLI, однако не приводила к значимым изменениям индексов фиброза печени (NFS и FIB-4) [28].

Учитывая, что доступные метааналитические работы преимущественно фокусировались на биохимических показателях цитолиза и холестаза, **целью** настоящей работы является проведение систематического обзора и метаанализа оценки влияния УДХК на динамику показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Поиск исследований

Настоящий систематический обзор и метаанализ выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020 г. Протокол исследования был предварительно зарегистрирован в международной базе PROSPERO (CRD420261396761). Поиск публикаций проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library, Scopus и РИНЦ с момента появления первых публикаций по 03.02.2026 г. Для поиска использовались комбинации ключевых слов и MeSH-терминов: ("Fatty Liver"[Mesh] OR "Non-alcoholic Fatty Liver Disease"[Title/Abstract] OR "Nonalcoholic Fatty Liver Disease"[Title/Abstract] OR NAFLD[Title/Abstract] OR "non-alcoholic steatohepatitis"[Title/Abstract] OR "nonalcoholic steatohepatitis"[Title/Abstract] OR NASH[Title/Abstract] OR MASLD[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease"[Title/Abstract] OR MAFLD[Title/Abstract] OR "metabolic dysfunction-associated fatty liver disease"[Title/Abstract]) AND ("Ursodeoxycholic Acid"[Mesh] OR "ursodeoxycholic acid"[Title/Abstract] OR UDCA[Title/Abstract] OR ursodiol [Title/Abstract]). Дополнительно проводился ручной поиск по спискам литературы релевантных обзоров и включенных публикаций.

### Критерии включения и исключения

В анализ включались исследования, оценивающие эффективность УДХК у взрослых пациентов с НАЖБП/НАСГ/МАЗБП и содержащие количественные данные по как минимум одному маркеру стеатоза или фиброза. В анализ включались исследования, содержащие количественные данные по маркерам стеатоза или фиброза до и после терапии УДХК. В качестве релевантных исходов стеатоза рассматривались FLI и St-индекс, а фиброза – FIB-4, NFS, APRI, FibroTest. Формулы расчета и краткая характеристика индексов, включавшихся в анализ, представлены в *табл. 1*.

В метаанализ включались проспективные и ретроспективные исследования при наличии достаточных данных для количественного синтеза. Исключались исследования на животных, обзоры, серии клинических случаев, тезисы без полнотекстовой публикации, дублирующие работы, исследования с недостаточно описанным вмешательством, а также публикации, не содержавшие релевантных данных по маркерам стеатоза или фиброза.

### Отбор исследований и экстракция данных

Два независимых исследователя проводили скрининг заголовков и аннотаций, после чего выполняли полнотекстовую оценку соответствия критериям включения. Разногласия разрешались путем обсуждения с привлечением третьего исследователя. Из включенных работ извлекались следующие данные: автор, год публикации, страна, дизайн исследования, характеристики популяции, число пациентов, критерии диагностики НАЖБП, доза и продолжительность терапии УДХК, а также исходные и конечные значения маркеров стеатоза и фиброза. В случаях, когда количественные данные не были приведены в тексте или таблицах публикации и были доступны только в графическом виде, их извлекали методом цифровой оцифровки графиков с использованием WebPlotDigitizer v4.8 (Ankit Rohatgi, Austin, TX, USA).

### Статистический анализ

Количественный синтез данных проводился с использованием программы RevMan 5.4.1 (Лондон, Великобритания) в среде Microsoft Windows 11. Для непрерывных исходов рассчитывали стандартизированную

разность средних (CPC, standardized mean difference, SMD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Отрицательные значения CPC интерпретировались как снижение выраженности стеатоза или фиброза по соответствующему показателю после терапии УДХК.

Для исследований, в которых результаты были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, данные использовались напрямую. Если значения были представлены как среднее и 95% ДИ, стандартное отклонение рассчитывали по формуле:  $SD = \sqrt{n} \times (\text{верхняя граница ДИ} - \text{нижняя граница ДИ}) / 3,92$ , где  $n$  – размер выборки. В случаях, когда данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха, их преобразовывали в среднее значение и стандартное отклонение с использованием общепринятых приближенных методов. При отсутствии необходимых числовых данных в публикации недостающие значения запрашивались у авторов оригинальных исследований.

Стандартизированную разность средних (CPC) рассчитывали как отношение разности между конечным и исходным значениями показателя к объединенному стандартному отклонению:  $CPC = (\text{Mean\_after} - \text{Mean\_before}) / SD_{\text{pooled}}$ . Объединенное стандартное отклонение определяли по формуле:  $SD_{\text{pooled}} = \sqrt{[(SD_{\text{before}}^2 + SD_{\text{after}}^2) / 2]}$ . Стандартную ошибку CPC рассчитывали на основании размера выборки и величины эффекта.

В метаанализ были включены все исследования, в которых оценивался фиброз печени. В случаях, когда в одном исследовании использовалось несколько индексов, для интегрального количественного анализа выбирался один показатель по заранее установленной иерархии: FIB-4 > NFS > FibroTest / APRI. Выбранный показатель использовался для расчета CPC и 95% ДИ, а каждый из индексов фиброза дополнительно анализировался отдельно для оценки согласованности результатов между разными маркерами.

Гетерогенность между исследованиями оценивали с использованием критерия Cochran's Q и показателя  $I^2$ . При низкой гетерогенности применяли модель фиксированных эффектов, при умеренной или высокой гетерогенности – модель случайных эффектов.

Риск публикационного смещения оценивался с помощью воронкообразной диаграммы, а также тестов Эггера и Бегга.

● **Таблица 1.** Неинвазивные индексы стеатоза и фиброза печени, включенные в анализ, и принципы их расчета

● **Table 1.** Non-invasive indices of hepatic steatosis and fibrosis included in the analysis and principles of their calculation

| Показатель | Домен   | Как рассчитывается/определяется                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FLI        | стеатоз | $[e^{(0,953 \times \ln(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \ln(\text{ГТТ}) + 0,053 \times \text{окружность талии} - 15,745)} / (1 + e^{(...)})] \times 100$                                                                                                                        |
| St-индекс  | стеатоз | $-3,5856 + 0,0141 \times \text{возраст} + 0,4711 \times \text{наличие сахарного диабета (1 – есть; 0 – нет)} + 4,4373 \times \text{окружность талии/рост}$                                                                                                                                                   |
| FIB-4      | фиброз  | $(\text{возраст} \times \text{АСТ}) / (\text{тромбоциты} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$                                                                                                                                                                                                                          |
| NFS        | фиброз  | $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст} + 0,094 \times \text{ИМТ} + 1,13 \times \text{нарушение гликемии натощак/сахарный диабет} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты} - 0,66 \times \text{альбумин}$                                                                                 |
| APRI       | фиброз  | $[(\text{АСТ} / \text{верхняя граница нормы АСТ}) / \text{тромбоциты}] \times 100$                                                                                                                                                                                                                           |
| FibroTest  | фиброз  | $F = 1 / (1 + e^{-z})$ , где $z = 4,467 \times \lg(\alpha 2\text{-макрोगлобулин}) - 1,357 \times \lg(\text{гаптоглобин}) + 1,017 \times \lg(\text{ГТТ}) + 0,0281 \times \text{возраст} + 1,737 \times \lg(\text{общий билирубин}) - 1,184 \times \text{аполипопротеин А1} + 0,301 \times \text{пол} - 5,540$ |

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Поиск исследований

В ходе систематического поиска в базах данных PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library и РИНЦ было выявлено 1 337 публикаций. После удаления дубликатов для скрининга заголовков и аннотаций было отобрано 558 работ. На этапе первичного отбора были исключены исследования, не соответствующие тематике метаанализа, включая публикации, посвященные другим заболеваниям печени, работам без применения УДХК, исследованиям без релевантных исходов по маркерам фиброза или стеатоза, а также обзоры, экспериментальные работы и дублирующиеся публикации. После полнотекстовой оценки 47 статей в количественный анализ были включены 8 исследований (рис. 1).

### Характеристика включенных исследований

В метаанализ вошли 8 исследований с общим числом пациентов 729 (табл. 2) [28–35]. Продолжительность терапии УДХК варьировала от 6 мес. до нескольких лет, а суточная доза препарата составляла от 10–15 до 28–35 мг/кг/сут.

### Динамика показателей индексов стеатоза печени

Анализ 7 исследований, в которых стеатоз оценивался с использованием индекса FLI, продемонстрировал статистически значимое снижение показателей стеатоза после терапии УДХК (CPC = -0,58; 95% ДИ: от -0,75 до -0,41;  $n = 7$ ) (рис. 2). Гетерогенность между исследованиями была высокой ( $I^2 = 73\%$ ). В 1 из 8 исследований дополнительно оценивался St-индекс. На фоне терапии УДХК

отмечалась направленность эффекта в сторону снижения данного индекса стеатоза, однако результат не достиг статистической значимости (CPC = -0,16; 95% ДИ: от -0,44 до 0,12;  $n = 1$ ).

### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНДЕКСОВ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Проведенный метаанализ продемонстрировал статистически значимое снижение FIB-4 (CPC -0,63; 95% ДИ: от -1,15 до -0,11;  $n = 4$ ), APRI (CPC -0,49; 95% ДИ: от -0,93 до -0,05;  $n = 3$ ) и FibroTest (CPC -0,07; 95% ДИ: от -0,13 до -0,01;  $n = 1$ ) (рис. 3, 4). Для NFS наблюдалась направленность эффекта в сторону регресса, однако результат не достиг статистической значимости (CPC -0,62; 95% ДИ: от -1,32 до 0,08;  $n = 4$ ) (рис. 5).

С учетом гетерогенности в используемых индексах фиброза был выполнен дополнительный интегральный анализ, направленный на оценку общей тенденции изменения показателей неинвазивных маркеров фиброза после терапии УДХК. Для исключения дабл-каунтинга пациентов в случаях, когда в одном исследовании использовалось несколько индексов фиброза, для анализа выбирался один показатель по заранее установленной иерархии: FIB-4 > NFS > FibroTest / APRI. В интегральный анализ было включено 7 исследований: 4 исследования с FIB-4, 2 исследования с NFS и 1 исследование с FibroTest. По результатам интегрального анализа было выявлено достоверное снижение неинвазивных маркеров фиброза после терапии УДХК (CPC -0,16; 95% ДИ: от -0,21 до -0,11;  $n = 7$ ) (рис. 6).

● Рисунок 1. PRISMA-диаграмма

● Figure 1. PRISMA flow diagram



● **Таблица 2.** Исследования, включенные в метаанализ

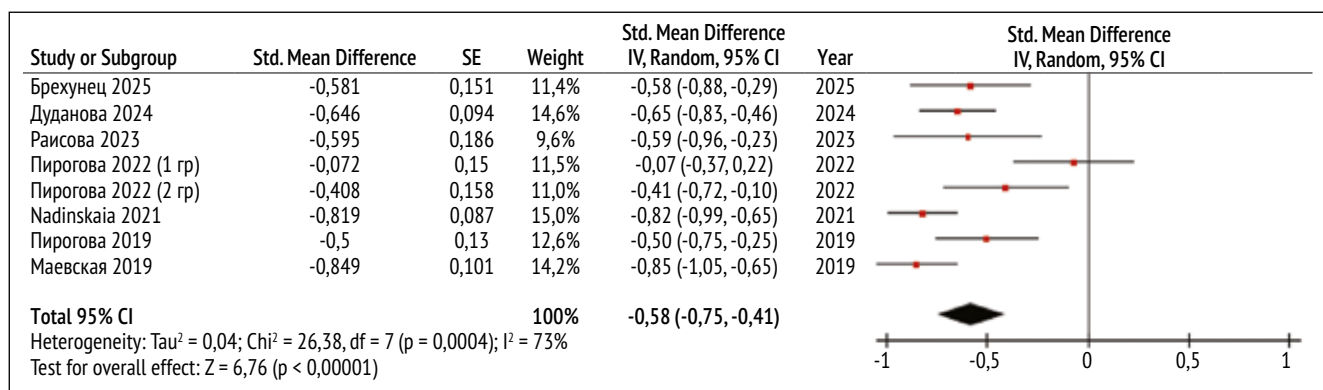
● **Table 2.** Studies included in the meta-analysis

| Исследование                     | Количество пациентов, n | Дозировка УДХК                 | Длительность     | Оценка стеатоза | Оценка фиброза   |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| Ratziu V. et al., 2011 [29]      | 55                      | 28–35 мг/кг/сут                | 6 мес.           | –               | FibroTest        |
| Маевская М.В. и др., 2019 [30]   | 133                     | 15 мг/кг/сут                   | 24 нед.          | FLI             | NFS              |
| Пирогова И.Ю. и др., 2019 [31]   | 63                      | 15 мг/кг/сут                   | 24 нед./6 мес.   | FLI             | APRI, FIB-4, NFS |
| Nadinskaia M. et al., 2021 [28]* | 174                     | 15 мг/кг/сут                   | 6 мес.           | FLI             | NFS, FIB-4       |
| Пирогова И.Ю. и др., 2022 [32]   | 85                      | 15 мг/кг/сут                   | 6 мес.           | FLI             | APRI, FIB-4      |
| Раисова А.М. и др., 2023 [33]    | 33                      | 15 мг/кг/сут                   | 24 нед.          | FLI             | NFS              |
| Дуданова О.П. и др., 2024 [34]   | 136                     | в среднем 12,5 ± 1,6 мг/кг/сут | 56,7 ± 65,4 нед. | FLI             | FIB-4, NFS       |
| Брехунец Р.М. и др., 2025 [35]   | 50                      | 10–15 мг/кг/сут                | 6 мес.           | FLI, St-index   | APRI, FIB-4      |

\* В исследовании M. Nadinskaia et al. [28] данные по NFS и FIB-4 представлены, однако их формат не позволяет выполнить валидную количественную экстракцию для расчета CPC. В связи с этим данные по NFS и FIB-4 из данного исследования не включались в соответствующие количественные метаанализы; в количественный синтез был включен только показатель FLI.

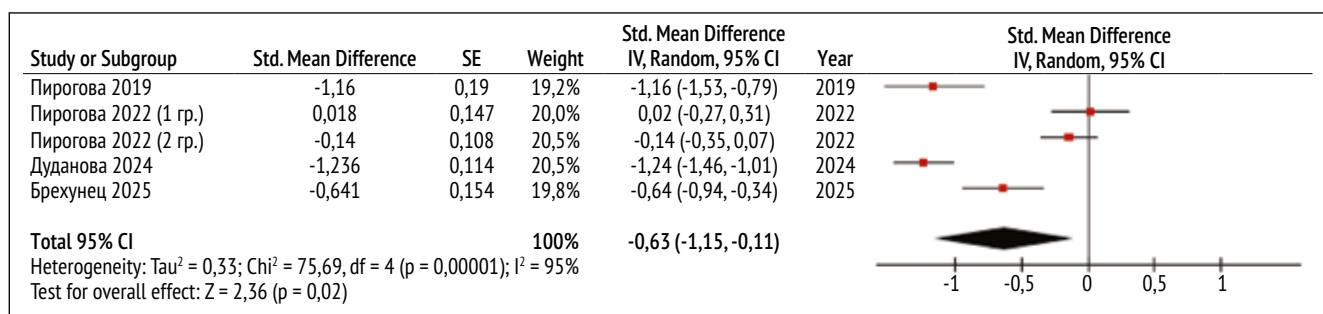
● **Рисунок 2.** Динамика FLI на фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой

● **Figure 2.** Changes in FLI during ursodeoxycholic acid therapy



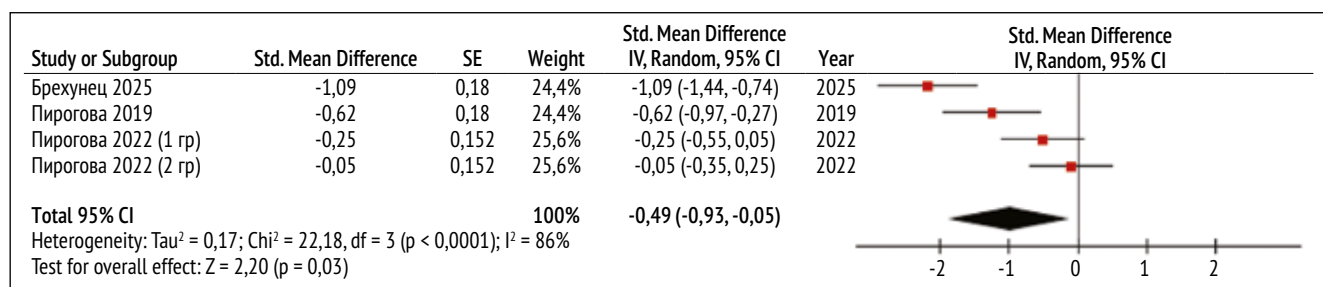
● **Рисунок 3.** Показатель стандартизированной разности средних для FIB-4

● **Figure 3.** Standardized mean difference for FIB-4

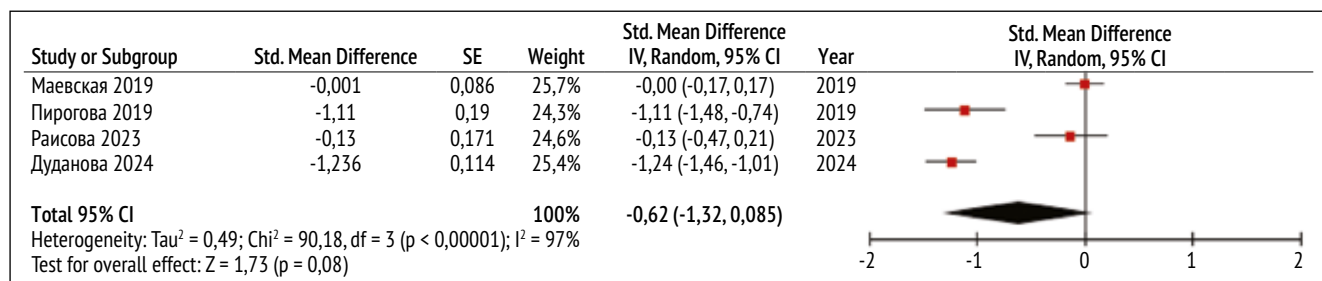


● **Рисунок 4.** Показатель стандартизированной разности средних для APRI

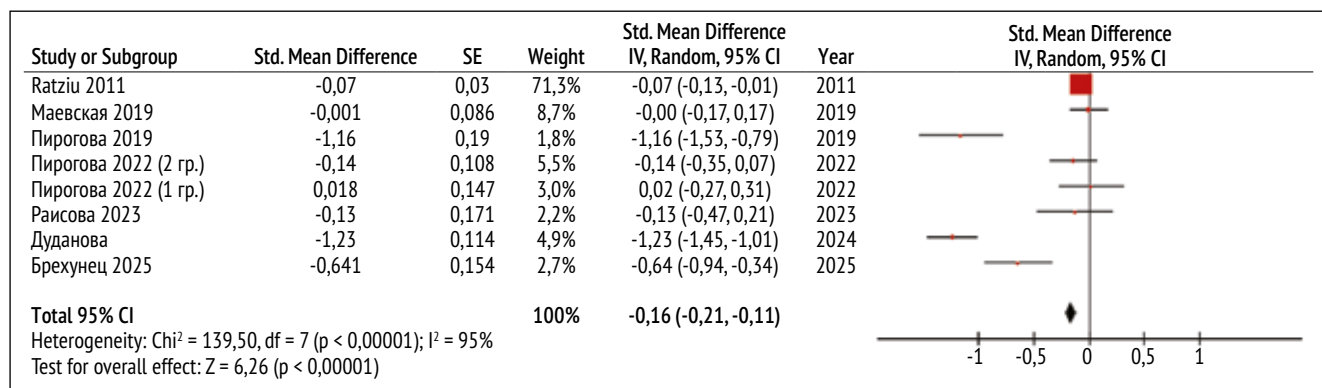
● **Figure 4.** Standardized mean difference for APRI



- **Рисунок 5.** Показатель стандартизированной разности средних для NFS  
● **Figure 5.** Standardized mean difference for NFS



- **Рисунок 6.** Интегральный анализ влияния терапии урсодезоксихолевой кислотой на неинвазивные индексы фиброза печени  
● **Figure 6.** Pooled analysis of the effect of ursodeoxycholic acid therapy on non-invasive liver fibrosis indices



## Оценка публикационного смещения

Для основных количественных анализов была проведена оценка асимметрии с использованием теста Эггера. Тесты Эггера и Бегга не выявили статистически значимых признаков публикационного смещения для FIB-4 (p = 0,1716 и p = 0,4969 соответственно), APRI (p = 0,1015 и p = 0,0961), NFS (p = 0,8394 и p = 0,6015) и FLI (p = 0,2734 и p = 1,0000).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный систематический обзор и метаанализ, обобщивший 8 исследований (n = 729), продемонстрировал, что терапия УДХК у пациентов с НАЖБП ассоциирована со снижением показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза (FLI) и фиброза печени (FIB-4 и APRI) (рис. 7).

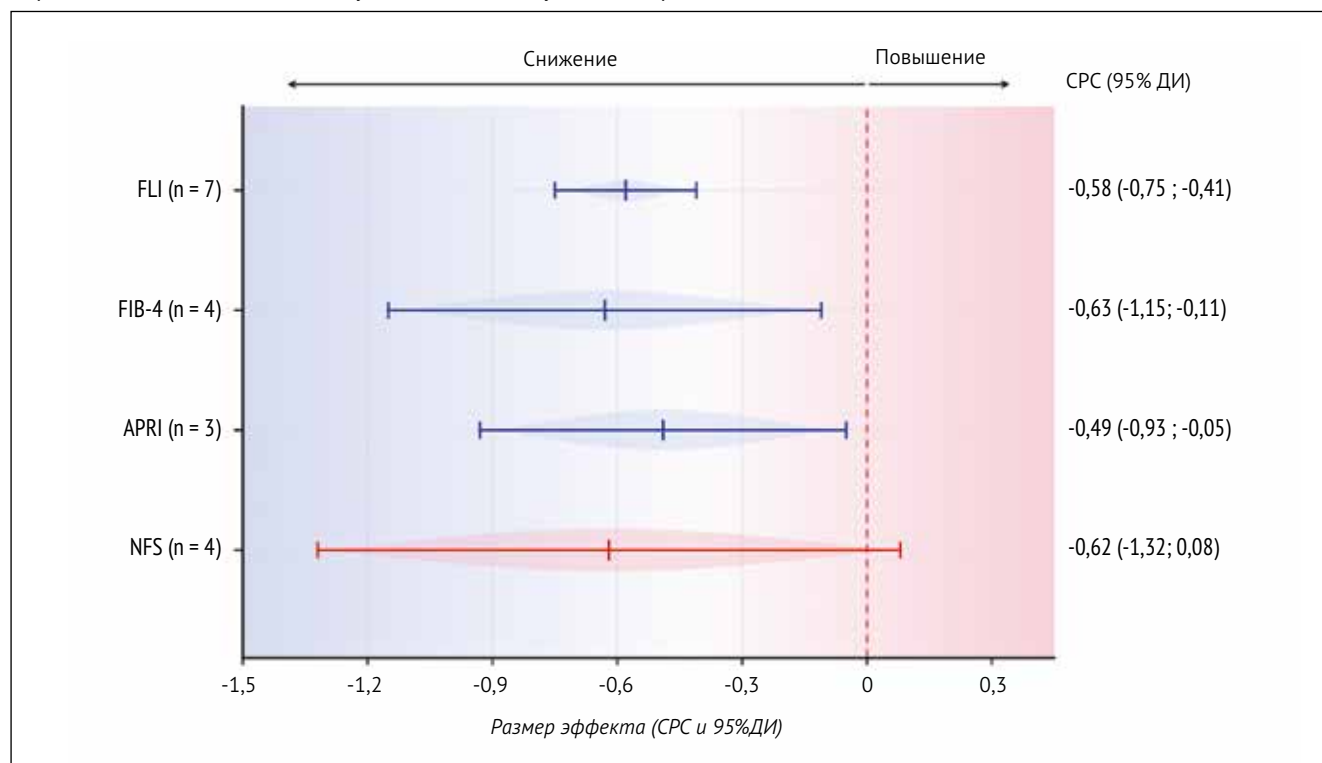
Наиболее устойчивое снижение было выявлено для индекса FLI, что указывает на более воспроизводимую динамику расчетного маркера стеатоза по сравнению с индексами фиброза. Такой эффект в отношении FLI по сравнению с индексами фиброза может иметь несколько объяснений. Во-первых, FLI включает метаболические и биохимические параметры, включая ИМТ, окружность талии, триглицериды и ГГТ, которые могут изменяться быстрее, чем структурные признаки фиброза [36]. Во-вторых, индексы фиброза, такие как FIB-4 и NFS, изначально были разработаны преимущественно для стратификации риска наличия продвинутого фиброза, а не для чувствительной оценки краткосрочной динамики на фоне терапии [37].

УДХК способствует регрессу стеатоза печени прежде всего за счет ремоделирования пула желчных кислот и модуляции ядерных рецепторов. Замещая гидрофобные желчные кислоты, УДХК через фарнезоидный X-рецептор (FXR) подавляет экспрессию SREBP-1c и его липогенных генов-мишеней, таких как FAS и ACC, снижая синтез липидов *de novo* [36, 37]. Параллельная активация TGR5 в энтероэндокринных L-клетках способствует высвобождению GLP-1, что улучшает системную и печеночную чувствительность к инсулину, ослабляя инсулинорезистентность – ключевой драйвер стеатоза [38]. Кроме того, УДХК активирует антиоксидантную ось Nrf2/ARE, повышая уровень глутатиона и подавляя перекисное окисление липидов, а также стабилизирует митохондриальные мембраны, предотвращая открытие mPTP и сохраняя эффективность β-окисления жирных кислот через PPAR-α [39–41]. Наконец, укрепление плотных контактов кишечного эпителия ограничивает бактериальную транслокацию и Toll-подобный рецептор 4 (TLR4)-опосредованный липогенный сигналинг [42].

В настоящем метаанализе терапия УДХК ассоциировалась со статистически значимым снижением индексов фиброза FIB-4, APRI и FibroTest, тогда как динамика NFS имела благоприятную направленность, но не достигала статистической значимости. Возможное объяснение данного расхождения связано с различиями в структуре этих неинвазивных индексов. APRI и FIB-4 в значительной степени зависят от активности трансаминаз: APRI напрямую включает уровень АСТ в числитель, а FIB-4 – возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов.

● **Рисунок 7.** Обобщенная оценка влияния терапии урсодезоксихолевой кислотой на неинвазивные индексы стеатоза и фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (указаны метрики, систематизация которых представлена тремя и более исследованиями)

● **Figure 7.** Summary estimate of the effect of ursodeoxycholic acid therapy on non-invasive indices of hepatic steatosis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Only metrics reported in three or more studies are shown



В связи с этим снижение цитолитической активности на фоне терапии УДХК может относительно быстро приводить к уменьшению значений APRI и FIB-4 даже в отсутствие доказанного структурного регресса фиброза. В отличие от них NFS является более комплексным индексом и включает не только соотношение АСТ/АЛТ и количество тромбоцитов, но также возраст, индекс массы тела, наличие нарушения гликемии натощак или сахарного диабета и уровень альбумина. Часть этих параметров является стабильной или медленно изменяющейся в течение короткого периода наблюдения, а такие переменные, как возраст и наличие сахарного диабета, фактически не могут регрессировать на фоне терапии. Кроме того, трансаминазный компонент NFS представлен не абсолютными значениями АСТ или АЛТ, а их соотношением, которое может изменяться менее выражено при параллельном снижении обоих ферментов. Медленная динамика тромбоцитов и альбумина, отражающих более долгосрочные изменения, также может ограничивать чувствительность NFS к краткосрочному терапевтическому воздействию. Таким образом, выявленное снижение APRI и FIB-4 может в большей степени отражать уменьшение биохимической активности и цитолиза, тогда как отсутствие статистически значимого снижения NFS, вероятно, связано с его меньшей чувствительностью к краткосрочной динамике и большей зависимостью от метаболических и конституциональных факторов. По нашему мнению, для выявления

более выраженной динамики NFS может требоваться более длительная терапия и продолжительное наблюдение. Вместе с тем наш дополнительный интегральный анализ всего пула работ с исключением дабл-каунтинга выявил достоверное снижение показателей неинвазивных индексов фиброза после терапии УДХК.

В основе потенциального антифибротического эффекта УДХК лежит прямое ингибирование трансформации звездчатых клеток печени (HSC) в миофибробластоподобный фенотип. УДХК нарушает передачу сигнала TGF- $\beta$ 1, уменьшая фосфорилирование SMAD2/3 и снижая синтез коллагена I и III типов, одновременно избирательно индуцируя апоптоз активированных HSC [43, 44]. Подавление активации макрофагов Купфера ограничивает секрецию профиброгенных цитокинов, включая TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , что косвенно тормозит пролиферацию HSC [39]. Защита гепатоцитов от апоптоза, опосредованного гидрофобными желчными кислотами и окислительным стрессом, предотвращает высвобождение молекул, ассоциированных с повреждением (DAMPs), и дальнейшее воспаление [45]. Сдвиг баланса внеклеточного матрикса в сторону деградации достигается за счет повышения активности матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) при одновременном подавлении их тканевого ингибитора TIMP-1 [46].

Актуальность оценки именно неинвазивных маркеров и индексов в реальной клинической практике дополнительно усиливается тем, что современные руководства все

● **Таблица 3.** Эффективность терапии с применением урсодезоксихолевой кислоты в отношении стеатоза и фиброза печени по данным визуализационных методов исследования

● **Table 3.** Effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy for hepatic steatosis and fibrosis based on imaging methods

| Исследования                                                        | Метод оценки                                     | Терапия УДХК            | Исход стеатоза              | Исход фиброза             |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Пирогова И.Ю. и др., 2022 [32]<br>Брехунец Р.М. и др., 2025 [35]    | Транзиентная эластография (FibroScan, режим CAP) | 10–15 мг/кг/сут, 6 мес. | Снижение стеатоза           | -                         |
| Брехунец Р.М. и др., 2025 [35]                                      | Транзиентная эластография (FibroScan, режим LSM) | 10–15 мг/кг/сут, 6 мес. | -                           | Снижение жесткости печени |
| Боровкова Н.Ю. и др., 2025 [48]<br>Черемухина Ю.В. и др., 2025 [49] | MPT-PDFF                                         | 12 мг/кг/сут, 6 мес.    | Снижение доли жира в печени | -                         |

чаще предлагают пошаговые алгоритмы стратификации риска с использованием этих метрик и уже последующим применением визуализационных методов верификации стеатоза и фиброза [47]. Поскольку на настоящий момент число исследований с инструментальной или морфологической оценкой стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП на фоне применения УДХК ограничено, а используемые методы были гетерогенны, мы не включали эти данные в основной количественный синтез, а проанализировали их описательно (табл. 3) [32, 35, 48, 49]. Результаты данных исследований с применением транзиентной эластографии (FibroScan в режимах CAP и LSM) и MPT с определением протонной плотности фракции жира (MPT-PDFF) в целом имеют однонаправленный характер и согласуются с полученными в настоящем метаанализе данными о регрессе стеатоза и фиброза у пациентов с НАЖБП на фоне применения УДХК.

Настоящий метаанализ имеет ряд ограничений. Во-первых, большинство включенных исследований оценивали внутригрупповую динамику показателей до и после терапии, что ограничивает возможность интерпретации и не позволяет уверенно отделить эффект УДХК от влияния модификации образа жизни и сопутствующей терапии. Во-вторых, число исследований для отдельных исходов было небольшим, особенно для St-индекса и FibroTest. В-третьих, исследования различались по дизайну, длительности наблюдения, дозе УДХК, исходным характеристикам пациентов и используемым методам оценки стеатоза и фиброза. В-четвертых, расчетные индексы фиброза имеют ограниченную чувствительность к краткосрочным изменениям и не могут рассматриваться как полноценная замена гистологическим или валидированным инструментальным конечным точкам.

Наконец, несмотря на отсутствие статистически значимых признаков публикационного смещения по тестам Эггера и Бегга, эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за малого числа исследований в отдельных анализах.

Несмотря на указанные ограничения, настоящая работа имеет ряд сильных сторон. Это первый систематический обзор и метаанализ, сфокусированный на синтезе данных по динамике FLI, FIB-4, NFS, APRI и другим сурrogатным показателям ремоделирования печени, оценке влияния УДХК при НАЖБП/МАЗБП, в отличие от ранее опубликованных метаанализов, преимущественно рассматривавших динамику АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ. Это позволяет более полно охарактеризовать потенциальное влияние УДХК на клинически значимые неинвазивные конечные точки, которые все шире используются в современной практике для стратификации риска и мониторинга эффективности терапии у пациентов с НАЖБП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный систематический обзор и метаанализ продемонстрировал, что терапия УДХК у пациентов с НАЖБП ассоциирована со снижением показателей неинвазивных расчетных индексов стеатоза (FLI) и фиброза печени (FIB-4 и APRI). Необходимы дальнейшие крупномасштабные контролируемые исследования с применением MPT-PDFF и транзиентной эластографии для валидации эффективности этой терапии в долгосрочной перспективе.



Поступила / Received 24.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 08.05.2026

Принята в печать / Accepted 12.05.2026

## Список литературы / References

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77:1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
2. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, Joukar F, Habibi A, Javid M et al. Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Review Meta-Analysis comprising a Population of 78 million from 38 Countries. *Arch Med Res*. 2024;55:103043. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2024.103043>.
3. Teng ML, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJ, Lim WH et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29:32–42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>.
4. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
5. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25:313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
6. Концевая АВ, Шальнова СА, Драпкина ОМ. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2987. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987>.

- Kontsevaya AV, Shalnova SA, Drapkina OM. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):2987. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2987>.
6. Драккина ОМ, Шалнова СА, Имаева АЭ, Баланова ЮА, Максимов СА, Муромцева ГА и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации. Третье исследование (ЭССЕ-РФ-3). Обоснование и дизайн исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(5):3246. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3246>.
  7. Драккина ОМ, Евстифеева СЕ, Шалнова СА, Куценко ВА, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и ее ассоциации с сердечно-сосудистыми факторами риска (данные российских эпидемиологических исследований). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4316. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>.
  8. Drapkina OM, Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular risk factors (data from Russian epidemiological studies). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4316. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4316>.
  9. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1611–1625.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.043>.
  10. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559–1569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029349>.
  11. Henson JB, Simon TG, Kaplan A, Osganian S, Masia R, Corey KE. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:728–736. <https://doi.org/10.1111/apt.15660>.
  12. Mózes FE, Lee JA, Valli Y, Alzoubi O, Stauffer K, Trauner M et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:704–713. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00141-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00141-3).
  13. Tong X, Wang Q, Zhao X, Sun Y, Wu X, Yang L et al. Histological assessment based on liver biopsy: the value and challenges in NASH drug development. *Acta Pharmacol Sin*. 2022;43:1200–1209. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00874-x>.
  14. Sumida Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:475. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i2.475>.
  15. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797–1835. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000323>.
  16. Tacke F, Horn P, Wong VW-S, Ratzliff V, Bugianesi E, Francque S et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary. *Diabetologia*. 2024;67:2375–2392. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06196-3>.
  17. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драккина ОМ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
  18. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
  19. Sterling RK, Duarte-Rojo A, Patel K, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA et al. AASLD Practice Guideline on imaging-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2025;81:672–724. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000843>.
  20. Sterling RK, Patel K, Duarte-Rojo A, Asrani SK, Alsawas M, Dranoff JA et al. AASLD Practice Guideline on blood-based noninvasive liver disease assessment of hepatic fibrosis and steatosis. *Hepatology*. 2025;81:321–357. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000845>.
  21. Rodrigues CM, Steer CJ. The therapeutic effects of ursodeoxycholic acid as an anti-apoptotic agent. *Expert Opin Invest Drugs*. 2001;10:1243–1253. <https://doi.org/10.1517/13543784.10.7.1243>.
  22. Keely SJ, Steer CJ, Lajczak-McGinley NK. Ursodeoxycholic acid: a promising therapeutic target for inflammatory bowel diseases? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(6):G872–G881. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00163.2019>.
  23. Yang H, Zhen J, Huang X, Chen M, Cui H, Sheng X et al. Current status of pharmacotherapy for primary sclerosing cholangitis. *Front Med*. 2025;12:1544601. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1544601>.
  24. Hobson SR, Cohen ER, Gandhi S, Jain V, Niles KM, Roy-Lacroix ME, Wo BL. Guideline No. 452: Diagnosis and Management of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2024;46(8):102618. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2024.102618>.
  25. Абдуганиева ДИ, Алексеев СА, Ардатская МД, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Богомолов ПО и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: [https://disuria.ru/\\_id/16/1681\\_kr24K75p8K76p0M.pdf](https://disuria.ru/_id/16/1681_kr24K75p8K76p0M.pdf).
  26. 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. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012\\_29\(4\).0004](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0004).
  27. 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. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>.
  28. Patel VS, Mahmood SF, Bhatt KH, Khemkar RM, Jariwala DR, Harris B et al. Ursodeoxycholic Acid's Effectiveness in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2024;14:92–98. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1434>.
  29. Khurmatullina AR, Andreev DN, Maev IV, Zaborovsky AV, Kucheryavyy YA, Beliy PA, Sokolov PS. Efficacy of ursodeoxycholic acid in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: an umbrella review of meta-analyses on liver enzymes. *Front Med (Lausanne)*. 2026;13:1771830. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1771830>.
  30. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, Kodzoeva K, Pirogova I, Chesnokov E et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959–975. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i10.959>.
  31. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
  32. Маевская МВ, Надинская МЮ, Луньков ВД, Пирогова ИЮ, Чесноков ЕВ, Кодзоева ХБ, Ивашкин ВТ. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
  33. Mayevskaya MV, Nadinskaia MYu, Lunkov VD, Pirogova IYu, Chesnokov EV, Kodzoeva KhB, Ivashkin VT. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;29(6):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
  34. Пирогова ИЮ, Яковлева СВ, Неумина ТВ, Синицын СП, Чулков ВС. Плеiotропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):65–70. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96811>.
  35. Pirogova IYu, Yakovleva SV, Neuimina TV, Sinitsyn SP, Chulkov VS. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):65–70. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96811>.
  36. Пирогова ИЮ, Уфимцева ИВ. Клиническое исследование применения Урсосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью (исследование КУРС). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;(6):213–220. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220>.
  37. Pirogova IYu, Ufimtseva IV. Clinical study of the URSosan Forte in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis (KURS study). *RMJ. Medical Review*. 2022;(6):213–220. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-5-213-220>.
  38. Раисова АМ, Нерсесов АВ, Кайбуллаева ДА, Конысбекова АУ, Исмагулова МА, Маденова СС и др. Возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Наука и здравоохранение*. 2023;(4):33–41. Режим доступа: <https://search.rads-doi.org/project/13211/object/193633>.
  39. Raisova AM, Nersesov AV, Kaibullaeva DA, Konysebekova AU, Ismagulova MA, Madenova SS et al. Possibilities of using ursodeoxycholic acid for the pre-

- vention of atherosclerosis and liver fibrosis in routine practice among patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Science & Healthcare*. 2023;(4):33–41. (In Russ.) Available at: <https://search.rads-doi.org/project/13211/object/193633>.
34. Дуданова ОП, Шиповская АА, Ларина НА, Курбатова ИВ, Радченко ВГ, Селиверстов ПВ. Гепатотропные и метаболические свойства урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(4):4–9. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/2752>. Dudanova OP, Shipovskaya AA, Larina NA, Kurbatova IV, Radchenko VG, Seliverstov PV. Hepatotrophic and metabolic properties of ursodeoxycholic acid for nonalcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(4):4–9. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/2752>.
35. Брехунец РМ, Дичева ДТ, Хурматуллина АР, Андреев ДН, Кулиева АК, Березутская ОЕ и др. Эффективность комбинированной терапии с применением модификации образа жизни и урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: результаты проспективного исследования. *Медицинский совет*. 2025;19(23):75–83. <https://doi.org/10.21518/ms2025-563>. Brekhunets R, Dicheva D, Khurmatullina AR, Andreev D, Kulieva A, Berezhutskaya O et al. Efficacy of combination therapy with lifestyle modification and ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of a prospective study. *Meditinskiiy Sovet*. 2025;19(23):75–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-563>.
36. Li Y, Jadhav K, Zhang Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Pharmacol*. 2013;86:1517–1524. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.08.015>.
37. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling in liver disease and therapy. *Liver Res*. 2017;1:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.livres.2017.05.001>.
38. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metab*. 2009;10:167–177. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.08.001>.
39. Dong X, Sun W, Xu H, Xie Y, He J, Liu X et al. Ursodeoxycholic acid alleviates high-fat diet-induced liver injury by modulating gut microbiota-mediated bile acid metabolism: an integrated microbiota-metabolomics analysis. *Front Nutr*. 2026;13:1714100. <https://doi.org/10.3389/fnut.2026.1714100>.
40. Wang X, Liang G, Zhou Y, Ni B, Zhou X. Ameliorative effect and mechanism of ursodeoxycholic acid on hydrogen peroxide-induced hepatocyte injury. *Sci Rep*. 2024;14:4446. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55043-3>.
41. Mao Q, Lin B, Zhang W, Zhang Y, Zhang Y, Cao Q et al. Understanding the role of ursodeoxycholic acid and gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Front Pharmacol*. 2024;15:1371574. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1371574>.
42. Li H, Wang Q, Chen P, Zhou C, Zhang X, Chen L. Ursodeoxycholic Acid Treatment Restores Gut Microbiota and Alleviates Liver Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatic Mouse Model. *Front Pharmacol*. 2021;12:788558. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.788558>.
43. Gressner AM, Weiskirchen R. Modern pathogenetic concepts of liver fibrosis suggest stellate cells and TGF- $\beta$  as major players and therapeutic targets. *J Cell Mol Med*. 2006;10:76–99. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00292.x>.
44. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Hannivoort R, Saccomanno S, Homan M, de Minicis S et al. Bile acids induce hepatic stellate cell proliferation via activation of the epidermal growth factor receptor. *Gastroenterology*. 2005;128:1042–1055. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.007>.
45. Muriel P, Vargas-Pozada EE, Márquez-Quiroga LV, Ramos-Tovar E. Potential Therapeutic Strategies for Steatosis, Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2026;27:2546. <https://doi.org/10.3390/ijms27062546>.
46. Tsomidis I, Notas G, Xidakis C, Voumvouraki A, Samonakis DN, Koulentaki M et al. Enzymes of Fibrosis in Chronic Liver Disease. *Biomedicines*. 2022;10:3179. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123179>.
47. Tincopa MA, Loomba R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:660–670. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00066-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00066-3).
48. Боровкова НЮ, Черемухина ЮВ, Дубова НА, Токарева АС, Кузнецов АН, Василькова АС. Препарат урсодезоксихолевой кислоты в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и его влияние на метаболические факторы сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(10):4577. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4577>. Borovkova NYu, Cheremukhina YuV, Dubova NA, Tokareva AS, Kuznetsov AN, Vasilkova AS. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and its effect on metabolic cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(10):4577. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2025-4577>.
49. Черемухина ЮВ, Боровкова НЮ, Ермилова ОА, Токарева АС, Кузнецов АН, Василькова АС. Урсосан в комплексном лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и его роль в коррекции метаболических нарушений (исследование «СВЕТ»). *Терапия*. 2025;(8):165–173. <https://doi.org/10.18565/therapy.2025.8.165-173>. Cheremukhina YuV, Borovkova NYu, Ermilova OA, Tokareva AS, Kuznetsov AN, Vasilkova AS. Ursosan in the complex treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and its role in the correction of metabolic disorders (SVET study). *Therapy*. 2025;(8):165–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2025.8.165-173>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.Н. Андреев, И.В. Маев

Концепция и дизайн исследования – Д.Н. Андреев, И.В. Маев

Написание текста – Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Сбор и обработка материала – Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Обзор литературы – Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Анализ материала – Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Статистическая обработка – Д.Н. Андреев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Редактирование – Д.Н. Андреев, И.В. Маев, А.Р. Хурматуллина, Ю.А. Кучерявый, А.В. Заборовский

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.Н. Андреев, И.В. Маев

## Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

Study concept and design – Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

Text development – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Collection and processing of material – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Literature review – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Material analysis – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Statistical processing – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Editing – Alsu R. Khurmatullina, Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev, Yury A. Kucheryavyy, Andrey V. Zaborovskiy

Approval of the final version of the article – Dmitry N. Andreev, Igor V. Maev

## Информация об авторах:

**Хурматуллина Алсу Расимовна**, лаборант кафедры фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; студент Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [khurmatullina\\_a\\_r@student.sechenov.ru](mailto:khurmatullina_a_r@student.sechenov.ru)

**Андреев Дмитрий Николаевич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; dna-mit8@mail.ru

**Маев Игорь Вениаминович**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; igormaev@rambler.ru

**Кучерявый Юрий Александрович**, к.м.н., доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением, Ильинская больница; 143421, Россия, Московская обл., г. о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2; proped@mail.ru

**Заборовский Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, проректор, заведующий кафедрой фармакологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; zaborovsky\_av@rosunimed.ru

#### ***Information about the authors:***

**Alsu R. Khurmatullina**, Laboratory Assistant of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; khurmatullina\_a\_r@student.sechenov.ru

**Dmitriy N. Andreev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; dna-mit8@mail.ru

**Igor V. Maev**, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>; igormaev@rambler.ru

**Yury A. Kucheryavyy**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Gastroenterology Department, Ilyinsky Hospital; 2, Bldg. 2, Rublevskoe Podvorye St., Glukhovo Village, Moscow Region, Krasnogorsk, 143421, Russia; proped@mail.ru

**Andrey V. Zaborovskiy**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector, Head of the Department of Pharmacology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; zaborovsky\_av@rosunimed.ru