

Д.Т. ДИЧЕВА¹, к.м.н., Е.И. КУЗНЕЦОВА¹, Т.А. БАЕВА²¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова² Главный клинический госпиталь МВД России, Москва

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) по распространенности постепенно становится ведущей патологией печени в мире. Экспертными группами как в США, странах Западной Европы, так и в РФ в рамках лечения НАЖБП во главу угла ставится модификация образа жизни, включающая оптимизацию физических нагрузок, диетотерапию и, как следствие, снижение ИМТ. Однако для практикующего врача часто представляется затруднительным убедить пациента в необходимости изменить свой образ жизни и характер питания. В силу этого чрезвычайно важным представляется медикаментозная коррекция, направленная на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности и уменьшение тяжести повреждения паренхимы печени. К настоящему времени в клинической практике при лечении НАЖБП высокую эффективность продемонстрировали препараты урсодезооксихолевой кислоты (Урсосан), воздействующие на несколько патогенетических механизмов данного заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезооксихолевая кислота.

D.T. DICHEVA¹, PhD in medicine, E.I. KUZNETSOVA¹, T.A. BAEVA²¹ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry² Central Clinical Hospital of Ministry of Internal Affairs of Russia

EFFICACY OF URSODEZOXYCOLIC ACID IN THE TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes gradually the most frequent liver disease in the world. Expert teams in the USA, Western Europe, and Russia give pride of place within the NAFLD treatment regime to lifestyle modification including the optimization of physical activity, diet and, as a consequence, the BMI reduction. However, it is often difficult for the practitioner to motivate the patients to change their lifestyle and eating habits. Due to this, it is extremely important to use a pharmacologic therapy aimed at weight loss, reducing insulin resistance and repopulating the severely damaged liver parenchyma. By now ursodeoxycholic acid drugs (Ursosan) have been proved to be highly effective in treating NAFLD in clinical practice, having a significant impact on several pathogenetic mechanisms of this disease.

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

Еще 40 лет назад диагноз *неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)* не был так распространен, как в настоящее время. Согласно статистическим данным, около четверти всего населения земного шара (25,24% 95% ДИ: 22,10–21,6) страдает НАЖБП [1]. Более того, эта нозология известна не только во взрослой, но и педиатрической практике в силу активного развития ожирения у детей младшего (40–70%) и старшего (17%) школьного возраста [2]. Если сравнить статистические показатели распространенности заболевания в разных странах, то значимого различия выявить не удалось. Так, среди прочих нозологий на долю НАЖБП в странах Европы приходится 20–30% населения, в США – 20–46%, странах Азии – 12–27,3% [3–7]. И наконец, в Российской Федерации – 45%, из которых 34,26% составили пациенты в возрасте 70–80 лет, 10,95% – у пациентов 50–59 лет. Сама патология включает в себя несколько самостоятельных нозологических единиц, являющихся одновременно последовательно сменяющимися друг друга фазами: жировой стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени, цирроз печени и как осложнение последнего – развитие гепатоцеллюлярной карциномы [8].

Как видно из классификации, стадийность процесса схожа с таковой при алкогольной болезни печени (АБП).

В связи с этим при первичном контакте с больным необходимо в первую очередь исключить употребление алкоголя в дозах в пересчете на этанол >20 г/сут для женщин и >40 г/сут для мужчин [8]. Как было сказано выше, пациенты с ожирением подвержены большему риску развития НАЖБП. У лиц с повышенным ИМТ чрезвычайно важным является исключить наличие метаболического синдрома как совокупность целого ряда патологических состояний (повышение артериального давления (АД), уровня триглицеридов (ТГ), ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа) [9, 10].

Вопрос о своевременной диагностике и адекватном лечении НАЖБП стоит чрезвычайно остро в силу отсутствия клинических проявлений и, как следствие, недостаточной мотивации пациентов к модификации образа жизни и медикаментозному лечению.

Согласно статистическим данным, 48–100% [11] пациентов не знают о наличии у них НАЖБП в силу асимптомного течения болезни. Большая часть пациентов узнает об этом диагнозе при обследовании по поводу АГ или дебюта сахарного диабета 2-го типа. Лишь небольшой процент больных отмечает появление слабости, чувство дискомфорта в правом подреберье. При осмотре пациента обра-

щает на себя внимание избыточная масса тела, обнаруживается умеренная гепатомегалия. При стеатозе и НАСГ край печени, как правило, закруглен, мягкий, для выраженного фиброза характерно уплотнение, чувствительность края печени при пальпации. На стадии цирроза появляются печеночные знаки, спленомегалия, асцит. Учитывая асимптомное течение, достаточно важную роль играет лабораторная диагностика. НАЖБП может быть заподозрена при повышении уровня печеночных трансаминаз до 2–4 норм, преимущественно АЛТ, в то время как при АБП повышается чаще АСТ. Не утратило свою клиническую значимость определение коэффициента де Ритиса (отношение АЛТ к АСТ), при НАЖБП показатель <1 [12]. Достаточно часто отмечается повышение ГГТП до 3–5 норм, которое может быть изолировано. В ряде случаев возможно обнаружение в крови, как правило, в невысоком титре антинуклеарных АТ и АТ к гладкой мускулатуре (23–36%) [1]. Также немаловажным является определение уровня гликемии, выявление инсулинорезистентности. Поскольку вышеуказанные изменения лабораторных показателей могут иметь место и при ряде других патологических состояний, в круг дифференциальной диагностики целесообразно включать аутоиммунный и вирусные гепатиты, наследственные заболевания печени, такие как гемохроматоз, болезнь Вильсона – Коновалова [8]. Также необходимо помнить о взаимоотношающем течении заболеваний печени различной этиологии.

Диагноз НАЖБП устанавливается по совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных. В рутинной практике наиболее доступным на сегодняшний день является УЗИ органов брюшной полости (УЗИ ОБП), специфичность которого составляет 66–97%, чувствительность – 60–94% [13]. Наряду с УЗИ ОБП, возможно проведение КТ ОБП, МРТ ОБП. При диагностике тяжести фиброза также эффективны непрямая эластометрия, акустически импульсно-волновая эластография, МР-эластография [12].

У лиц с повышенным ИМТ чрезвычайно важным является исключить наличие метаболического синдрома как совокупности целого ряда патологических состояний (повышение артериального давления, уровня триглицеридов, ЛПНП, снижение уровня ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа)

Наряду с вопросом об эффективной диагностике НАЖБП, активно обсуждается эффективность лечения таких пациентов. С этой целью представляется немаловажным обсудить ключевые звенья патогенеза. Если ранее ведущую позицию занимала теория «двух ударов», выдвинутая С.С. Day, О.Ф. James [14], то в настоящее время укрепилась мысль о «множественных параллельных ударах». В рамках этой теории основным звеном считается нарушение баланса между образованием и потреблением триглицеридов в гепатоцитах в виде чрезмерного

накопления последних [15]. Механизмы, обуславливающие этот процесс, следующие:

- повреждение структуры митохондрий в процессе бета-пироксисомного окисления жирных кислот,
- увеличение образования эндогенных жирных кислот,
- недостаточное образование ЛПНП из ТГ [16].

Учитывая взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, значимым моментом патогенеза является инсулинорезистентность и изменение соотношения регуляторов жирового обмена. В связи с инсулинорезистентностью развивается гипергликемия при гиперинсулинемии, что способствует активации липолиза в жировой ткани. В дальнейшем это повышает выход жирных кислот, их недостаточное расщепление приводит к активации перекисного окисления липидов и развитию окислительного стресса. Помимо вышеизложенных механизмов, имеет место повышенный синтез фактора некроза опухоли альфа, Fas-лиганда, активность трансформирующего фактора роста интерлейкинов, что сопровождается некрозом гепатоцитов с развитием воспаления и фиброза печени [14].

Учитывая взаимосвязь НАЖБП с метаболическим синдромом, значимым моментом патогенеза является инсулинорезистентность и изменение соотношения регуляторов жирового обмена

Генетический фактор также играет роль в индукции процесса. У лиц с полиморфизмом I148M (Panetin-Like Phospholipase) установлена ассоциация с НАЖБП. Реализация генетического механизма возможна при наличии у данных больных ожирения и инсулинорезистентности [16].

Как международные, так и отечественные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП имеют в своей основе патогенетический подход к терапии данного заболевания.

Экспертными группами как в США, странах Западной Европы, так и в РФ во главу угла ставится модификация образа жизни, включающая оптимизацию физических нагрузок, диетотерапию и, как следствие, снижение ИМТ. Однако для практикующего врача часто представляется затруднительным убедить пациента в необходимости изменить свой образ жизни и характер питания. В силу этого чрезвычайно важным представляется медикаментозная коррекция, направленная на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности и уменьшение тяжести повреждения паренхимы печени.

Для коррекции дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП могут быть использованы статины, однако непосредственного влияния на состояние паренхимы печени они не оказывают [1]. Неоднозначные данные получены при использовании еще одного гиполлипидемического средства – эзетимиба. В пилотном клиническом исследовании с участием 24 пациентов с НАЖБП данный препарат продемонстрировал положительный терапевти-

ческий эффект [17, 18]. В то же время в недавно завершеном РКИ эффективность эзетимиба в регрессе синдрома цитолиза и стеатоза оказалась сопоставимой с плацебо [18]. В клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП Российской гастроэнтерологической ассоциации рассматриваются в качестве более эффективной и безопасной терапии симвастатин, аторвастатин, правастатин, ловастатин, розувастатин.

В последние годы расшифрован эффект уменьшения инсулинорезистентности, присущий УДХК. Этот эффект заключается в активировании 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

Учитывая важную роль оксидативного стресса и ПОЛ в патогенезе НАЖБП, было предложено использовать препараты с антиоксидантной активностью. При лечении НАЖБП без сопутствующего СД 2 типа, а также детей с НАСГ обсуждается назначение витамина Е. При применении токоферола в высоких терапевтических дозах (800–1000 мг/сут) регистрируется положительная динамика печеночных ферментов, при этом влияние на гистологическую картину отмечено не было [19]. В качестве предостережения следует сказать о том, что применение витамина Е в высоких терапевтических дозах повышает риск развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [20, 21].

Отдельную группу составляют препараты, повышающие чувствительность к инсулину. В связи с прямым влиянием гиперинсулинемии на развитие НАЖБП немаловажным является применение таких препаратов, как бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон). Важно отметить, что при применении метформина отмечается положительная динамика в начале терапии, однако в отдаленные сроки не было получено позитивного влияния на выраженность фиброза и воспалительного процесса в печени [22, 23]. Несмотря на это, в крупном метаанализе отмечено, что применение метформина у пациентов с СД 2-го типа ассоциировано со статистически значимой регрессией риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ОШ 0,38; 95% ДИ: 24–0,59, $p < 0,0010$) [24].

В качестве препарата, повышающего чувствительность жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину и уменьшающего уровень триглицеридов, а также экспрессию транспортеров глюкозы, рекомендовано использование пиоглитазона. При РКИ было показано, что прием данного препарата в дозе 30–45 мг/сут приводил к обратному развитию синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также способствовал нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [25–27].

В клинической практике высокую эффективность продемонстрировали препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), воздействующие на несколько патогенетических механизмов НАЖБП.

Цитопротективный эффект заключается в защите гепатоцитов от агрессивных факторов (данный эффект реализуется при помощи образования двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающимися в клеточную мембрану и повышающими устойчивость к токсическим воздействиям по отношению к гепатоцитам, холангиоцитам), а также в уменьшении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах, образовании смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждении их повреждающего действия на клетки.

В 2009 г. Ratziu и соавт. [26] были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности УДХК в лечении неалкогольного стеатогепатита. В исследование было включено 126 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом. Одна группа пациентов получала УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо в течение 12 месяцев. В результате исследования оказалось, что у пациентов, получавших УДХК, достоверно снизились значения АЛТ, АСТ и ГГТП в сравнении с плацебо ($p < 0,005$).

Антиапоптотический эффект обусловлен снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, активацией рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С, блокаду активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО-α; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции [14].

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы [14].

Антифибротический эффект, в свою очередь, реализуется при уменьшении высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибировании пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшении функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холянгиоцитов; непосредственном угнетении перисинусоидального коллагенообразования.

В последние годы расшифрован эффект уменьшения инсулинорезистентности, присущий УДХК. Этот эффект заключается в активировании 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 и триглицеридов [14].

Гипохолестеринемический эффект включает снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции CYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы. Гипохолестеринемический эффект УДХК получил свое подтверждение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и

желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». В исследовании использовался препарат УДХК Урсосан, применяющийся в РФ в течение многих лет. В ходе исследования было продемонстрировано более существенное снижение показателей общего холестерина (ХС) и ЛПНП в группе пациентов, получавших терапию статинами и Урсосаном, в сравнении с группой пациентов, получавших монотерапию статинами. Сходные изменения ХС и ХС ЛПНП были зарегистрированы у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Исследование также продемонстрировало снижение выраженности цитолитического синдрома. Прием Урсосана в дозе 15 мг/кг/сут, наряду со статинами, обусловил статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП у пациентов с НАЖБП, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения уровней трансаминаз [28].

Гипохолестеринемический эффект УДХК получил свое подтверждение в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан»

Сходные данные были получены в исследовании, проведенном сотрудниками кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. При назначении пациентам с НАЖБП УДХК в дозе 20 мг/кг/сут в течение 90 дней или УДХК в той же дозе в комбинации с лактулозой (25 мг/кг/сут) в обеих группах получен положительный результат, выражавшийся в снижении уровня трансаминаз, общего холестерина



- ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ
- ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*
- ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ

УРСОСАН БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе 500 мг

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС Исследование СТОПГЭРБ
** GfK, 2017 г.

Регистрация: П. №16163/2011 от 26.02.2010

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

и триглицеридов, при этом статистически достоверных отличий не отмечалось. Стоит отметить, что применение препарата УДХК может сопровождаться изменением консистенции и кратности стула в силу его желчегонного эффекта, поэтому комбинация УДХК с лактулозой в составе комплексного препарата представляется оптимальной лишь у больных, страдающих обстипационным синдромом [28].

Билиарный сладж рассматривается Российским научным обществом гастроэнтерологов в качестве латентной (бескаменной) стадии желчекаменной болезни – единственной стадии этого заболевания, подлежащей терапевтическому лечению

У пациентов с НАЖБП часто диагностируется дислипидемия, требующая назначения статинов с целью уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений. Методическими рекомендациями МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина предложен следующий терапевтический алгоритм. При превышении уровня трансаминаз более трех норм пациентам рекомендуется назначение УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела с целью снижения уровня трансаминаз. Затем после нормализации уровня трансаминаз начинается совместная терапия статинами и УДХК, что позволяет нормализовать показатели липидного профиля без повышения уровня трансаминаз. При изначальном уровне трансаминаз, не превышающем 3 норм, комбинированная терапия статинами и УДХК может назначаться сразу под контролем печеночных ферментов. Рекомендуемая длительность курса УДХК колеблется от 3 до 6 месяцев [29].

Холеретический эффект включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза и усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул) [14].

Литолитический эффект присущ УДХК, чрезвычайно важно лечение пациентов НАЖБП в силу того, что большая часть из них имеет повышенный риск развития желчекаменной болезни на фоне существенного увеличения литогенности желчи. Согласно собственным данным, при УЗИ ОБП у 38,9% пациентов, страдающих НАЖБП, в поло-

сти желчного пузыря был выявлен билиарный сладж, чаще в виде взвеси, хлопьев, реже в виде не дающих акустической тени сгустков. При этом у 11,7% пациентов отмечалось наличие конкрементов в полости желчного пузыря, требующих планового оперативного лечения. Билиарный сладж рассматривается Российским научным обществом гастроэнтерологов в качестве латентной (бескаменной) стадии желчекаменной болезни – единственной стадии этого заболевания, подлежащей терапевтическому лечению. Назначение УДХК (Урсосан) в дозе 15 мг/кг массы тела пациентам с НАЖБП в течение 3 месяцев привело к снижению уровня трансаминаз и ГГТП, ХС, ХС ЛПНП, ТГ, а также элиминации билиарного сладжа у всех обследованных нами пациентов в силу холеретического и литолитического эффекта препарата. Литолитический эффект реализуется благодаря уменьшению содержания холестерина в желчи и снижению ее литогенности; стимуляции выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляции структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшению кишечной абсорбции холестерина; снижению синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы; увеличению постпрандиальной сократимости желчного пузыря [14].

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

В случае отсутствия выраженного эффекта от диетотерапии, коррекции образа жизни и фармакотерапии приходится рассматривать в качестве лечебной тактики оперативные вмешательства. Так, широкое применение заслужила бариатрическая хирургия, применяемая у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). Отмечено, что такой подход приводит к уменьшению гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34% [30].

Касательно вопроса трансплантации печени, следует отметить, что НАЖБП приобретает характер пандемии, и в силу трансформации процесса в цирроз при неадекватном лечении эта патология может стать показанием к трансплантации печени [31].

Касательно вопроса трансплантации печени, следует отметить, что НАЖБП приобретает характер пандемии, и в силу трансформации процесса в цирроз при неадекватном лечении эта патология может стать показанием к трансплантации печени

Таким образом, своевременная диагностика и адекватное лечение НАЖБП позволяют предотвратить прогрессирование заболевания в потенциально необратимую стадию – цирроз печени. Благодаря плеiotропному действию УДХК оказывает влияние на целый ряд пато-

генетических механизмов формирования НАЖБП и в силу этого реализует выраженный терапевтический эффект у пациентов, страдающих рассматриваемой патологией. Собственный опыт применения препарата УДХК Урсосан позволяет сделать заключение о его

высокой эффективности и безопасности в ежедневной клинической практике.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Клиническая гепатология*, пособие для врачей. М., 2017./ Маев ИВ, Андреев ДН, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Non-alcoholic fatty liver disease. Clinical hepatology, manual for practitioners. Moscow, 2017.
2. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(36): 8078-95.
3. Blachier M, Lelou H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol*, 2013, 58: 593-608.
4. Park S, Jeon WK, Kim, SH et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21: 138-143.
5. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*, 2009, 50: 204-210.
6. Hashimoto, E, Tokushigie, K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 63-69.
7. Wong VW, Chu WC, Wong GL et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*, 2012 Mar, 61(3): 409-15.
8. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum*, 2017, 19(8): 8-13./ Андреев ДН, Маев ИВ, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: an overview of the European guidelines in 2016. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (8): 8-13.
9. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2007, 6: 572-578.
10. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2012, 2: 36-39./ Маев ИВ, Андреев ДН. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and pharmaceutical correction. *Gastroenterologiya. Appendix to the Journal Consilium Medicum*, 2012, 2: 36-39.
12. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2015, 17(8): 20-7./ Маев ИВ, Кузнецова ЕИ, Андреев ДН, Дичева ДТ. Modern and perspective approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*, 2015, 17 (8): 20-7
13. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatology*, 2013, 58: 1007-1019.
14. Казюлин А.Н. Место урсодоэзоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз. *РМЖ*, 2017, 17: 1248-1257./ Kazyulin AN. A role of ursodeoxycholic acid in the therapy for non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease: steatosis, steatohepatitis, fibrosis/cirrhosis. *RMJ*, 2017, 17: 1248-1257
15. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г., Гвintовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями. *Фарматека*, 2012, 2: 91-95./ Maev IV, Vyukhina ES, Lebedeva EG, Gvintovkina TO. Pathogenetic therapy of chronic liver diseases induced by metabolic disorders. *Farmateka*, 2012, 2: 91-95
16. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему. *Современная фармакотерапия*. 2016, 37: 26-25./ Ermolova TV, Ermolov SYu, Belyaeva EL. Non-alcoholic fatty liver disease: a modern view of the problem. *Sovremennaya Farmakoterapiya*. 2016, 37: 26-25
17. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2009, 51: 548-556.
18. Park H, Shima T, Yamaguchi K et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*, 2011, 46: 101-107.
19. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98: 2485-2490.
20. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG et al: Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009, 301: 39-51.
21. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T: Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2010, 341: 5702.
22. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20: 23-28.
23. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*, 2009, 44: 853-860.
24. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): 2347-53.
25. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2006, 355: 2297-2307.
26. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology*, 2008, 135: 100-110.
27. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1176-1184.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. Влияние урсодоэзоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*, 2013, 1: 31-51./ Maev IV, Kucheryavy YuA, Morozov SV. The impact of ursodeoxycholic acid as a monotherapy and in combination with lactulose on the biochemical parameters of the blood of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*, 2013, 1: 31-51
29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Палгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2016, 2: 24-42./ Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov CH, Tikhonov IN, Shirokova EN, Bueverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Maev IV, Palgova LK. Clinical guidelines on the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Association for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii i Koloproktologii*, 2016, 2: 24-42
30. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*, 2015, 149: 377-388.
31. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*, 2017, 2: 45-8./ Андреев ДН, Дичева ДТ, Кузнецова ЕИ, Маев ИВ. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment from the perspective of evidence-based medicine. *Lechaschiy Vrach*, 2017, 2: 45-8