

Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения

Д.Т. Дичева, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Д.Н. Андреев, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Е.В. Парцвания-Виноградова, <https://orcid.org/0000-0002-0633-5317>, katrin3108@mail.ru

Р.М. Умярова, <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>, renata.94@mail.ru

Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов. Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. Принято выделять следующие этиологические варианты стеатогепатитов: метаболический (55–65% случаев), алкогольный (45–55% случаев) и лекарственный (примерно 5% случаев). При метаболическом стеатогепатите патогенетическим базисом являются механизмы повышения липолиза, увеличения пула свободных жирных кислот и снижения β -окисления, в основе которых лежит ожирение и инсулинорезистентность. Патогенетическими факторами, опосредующими развитие алкогольного стеатогепатита, являются токсическая активность ацетальдегида, а также повышение активности CYP2E1. Прием ряда гепатотоксичных препаратов повышает липогенез в гепатоцитах и нарушает электрон-транспортную цепь, что ведет к формированию стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит. Вне зависимости от этиологического варианта стеатогепатит в преобладающем большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза. Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Наиболее доступным в клинической практике инструментальным методом для первичной диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Не менее информативной неинвазивной методикой диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая позволяет измерить как степень стеатоза (функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, CAP), так и фиброза печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственные поражения печени

Для цитирования: Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцвания-Виноградова Е.В., Умярова Р.М. Стеатогепатиты: этиологические варианты, принципы диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(6):74–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Steatohepatitises: etiological variants, principles of diagnosis and management

Diana T. Dicheva, <https://orcid.org/0000-0001-9224-7382>, di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev, <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>, dna-mit8@mail.ru

Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova, <https://orcid.org/0000-0002-0633-5317>, katrin3108@mail.ru

Renata M. Umyarova, <https://orcid.org/0000-0002-9390-8303>, renata.94@mail.ru

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Steatohepatitises is an etiologically heterogeneous group of pathological changes in the liver, which are characterized by the inflammatory infiltration of the hepatic parenchyma with underlying fatty degeneration of hepatocytes. Whatever is the etiological cause, the clinical significance of steatohepatitis involves the formation of liver fibrosis and, as a result, an increased risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which are life-threatening conditions. It is common practice to identify the following etiological variants of steatohepatitis: metabolic (55–65% of cases), alcoholic (45–55% of cases) and drug-induced (approximately 5% of cases). The pathogenetic basis of metabolic steatohepatitis lies in the mechanisms of increased lipolysis, excess free fatty acid pool and reduced β -oxidation stemming from

obesity and insulin resistance. Pathogenetic factors mediating the development of alcoholic steatohepatitis are the toxic activity of acetaldehyde and increased CYP2E1 activity. Intake of some hepatotoxic drugs increases lipogenesis in hepatocytes and disrupts the electron transport chain, which leads to the formation of liver steatosis followed by transformation into steatohepatitis. Whatever is the etiological variant, steatohepatitis is asymptomatic in the prevailing majority of cases. However, some patients may present complaints of weakness, discomfort, or indolent pain in the right hypochondrium. A detailed history taking is essential for the establishment of the etiological cause of liver damage. Laboratory tests allow to diagnose steatohepatitis in increased levels of hepatic transaminases, usually not exceeding 2–3 times the normal values. In addition to liver enzymes, increased levels of alkaline phosphatase and GGTP can also be observed in steatohepatitis. Ultrasound imaging is the most accessible instrumental tool in clinical practice to establish the primary diagnosis of hepatic steatosis. Indirect elastometry is an equally informative non-invasive method for diagnosing steatohepatitis, which allows to measure both the degree of steatosis (the function of determining the ultrasonic controlled attenuation parameter (CAP) and liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic associated fatty liver disease, alcoholic liver disease, drug-induced liver injury

For citation: Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova E.V., Umyarova R.M. Steatohepatitis: etiological variants, principles of diagnosis and management. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(6):74–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-74-82>.

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

ВВЕДЕНИЕ

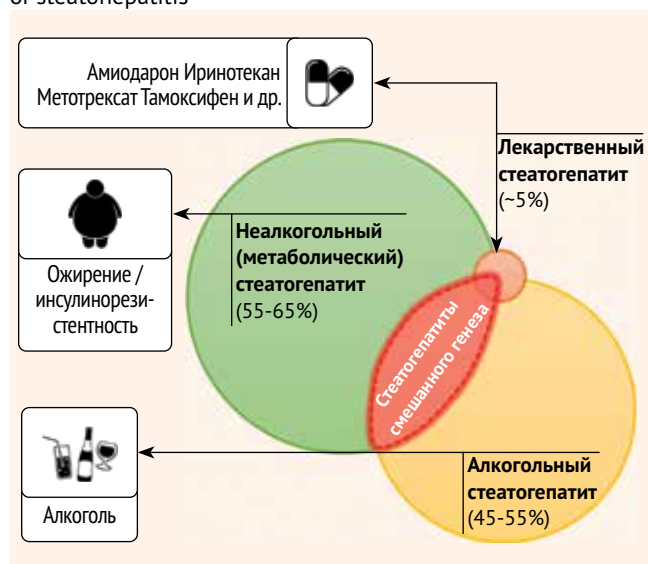
Стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [1]. По этиологическим признакам принято выделять метаболический, алкогольный и лекарственный стеатогепатит (рис. 1). Наиболее распространенным в популяции является метаболический вариант стеатогепатита – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), в основе которого лежат ожирение и инсулинорезистентность [1, 2]. Данная форма встречается у 55–65% обследованных больных [1, 3]. Следующим по частоте считается алкогольный стеатогепатит, на долю которого приходится 45–55% общей структуры поражения печени этого характера [1, 4]. Лекарственно-индуцированный стеатогепатит выявляется примерно у 5% обследованных и наиболее часто ассоциирован с приемом амиодарона, иринотекана, метотрексата, тамоксифена, а также вальпроевой кислоты [1, 2, 5]. В ряде случаев имеет место сочетание нескольких этиологических вариантов стеатогепатита, что усложняет дифференциально-диагностический поиск истинного каузативного фактора поражения печени [6, 7].

Существует целая плеяда факторов риска развития стеатогепатитов, которая для большинства этиологических является общей (табл. 1) [8, 9]. К таким факторам относятся генетическая предрасположенность (вариации генов *PNPLA3*, *TM6SF2*), ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, гиперлипидемия, а также табакокурение [9, 10].

Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями (рис. 2) [1, 3, 4, 10, 11].

● **Рисунок 1.** Распространенность этиологических вариантов стеатогепатитов

● **Figure 1.** Prevalence rates of etiological variants of steatohepatitis



● **Таблица 1.** Факторы риска наиболее распространенных форм стеатогепатитов

● **Table 1.** Risk factors for the most common forms of steatohepatitis

Факторы	НАСГ	Алкогольный стеатогепатит
Генетические факторы риска	<i>PNPLA3</i> , <i>TM6SF2</i> , <i>ENPP1</i> , <i>IRS 1</i>	<i>PNPLA3</i> , <i>TM6SF2</i> , <i>ADH</i> , <i>ALDH</i>
Гендерная специфичность	нет	женщины
Метаболические факторы риска	ожирение, метаболический синдром, гипергликемия, гиперлипидемия	
Средовые факторы риска	табакокурение	

● **Рисунок 2.** Звенья патогенеза различных форм стеатогепатита
 ● **Figure 2.** Links in the pathogenesis of different forms of steatohepatitis



НЕАЛКОГОЛЬНЫЙ (МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ) СТЕАТОГЕПАТИТ

Наиболее распространенной формой стеатогепатита является метаболически ассоциированная форма (НАСГ), которая рассматривается в рамках неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [12, 13]. Согласно последнему метаанализу мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10–28,65) [14]. В Российской Федерации этот показатель достигает 37,1% [15]. Основным фактором риска НАЖБП на эпидемиологическом уровне является ожирение [1, 2, 16, 17]. Так, согласно метаанализу L. Li et al., проведенному в 2016 г. и обобщившему результаты 21 когортного исследования (n = 381 655), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48–5,03) [18].

Развитие НАЖБП начинается с изолированного стеатоза печени, характеризующегося доброкачественным течением [2, 6, 7]. Тем не менее примерно у 10–30% пациентов развивается НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением [2, 7]. У 25–40% пациентов с НАСГ впоследствии формируется фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20–30% случаев [7, 10, 12]. Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП [2, 19].

В настоящее время этиология и патогенез НАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходит в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов [10, 12, 20, 21]. У каждого пациента с НАЖБП комбинация этих факторов может различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания. К этим факторам относят специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PLP1A3*)

и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамию, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляцию продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты [12]. При совместном воздействии некоторых из этих факторов, которые также могут динамически взаимодействовать друг с другом, происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, СЖК, церамидов) в гепатоцитах, что приводит к развитию стеатоза печени [20, 21]. В последствии печень инфильтрируется иммунокомпетентными клетками, в результате чего возникает воспалительный процесс, который приводит к развитию НАСГ (рис. 3) [10, 12, 20]. Активированные провоспалительные сигнальные каскады в рамках НАСГ способствуют апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза [12, 21].

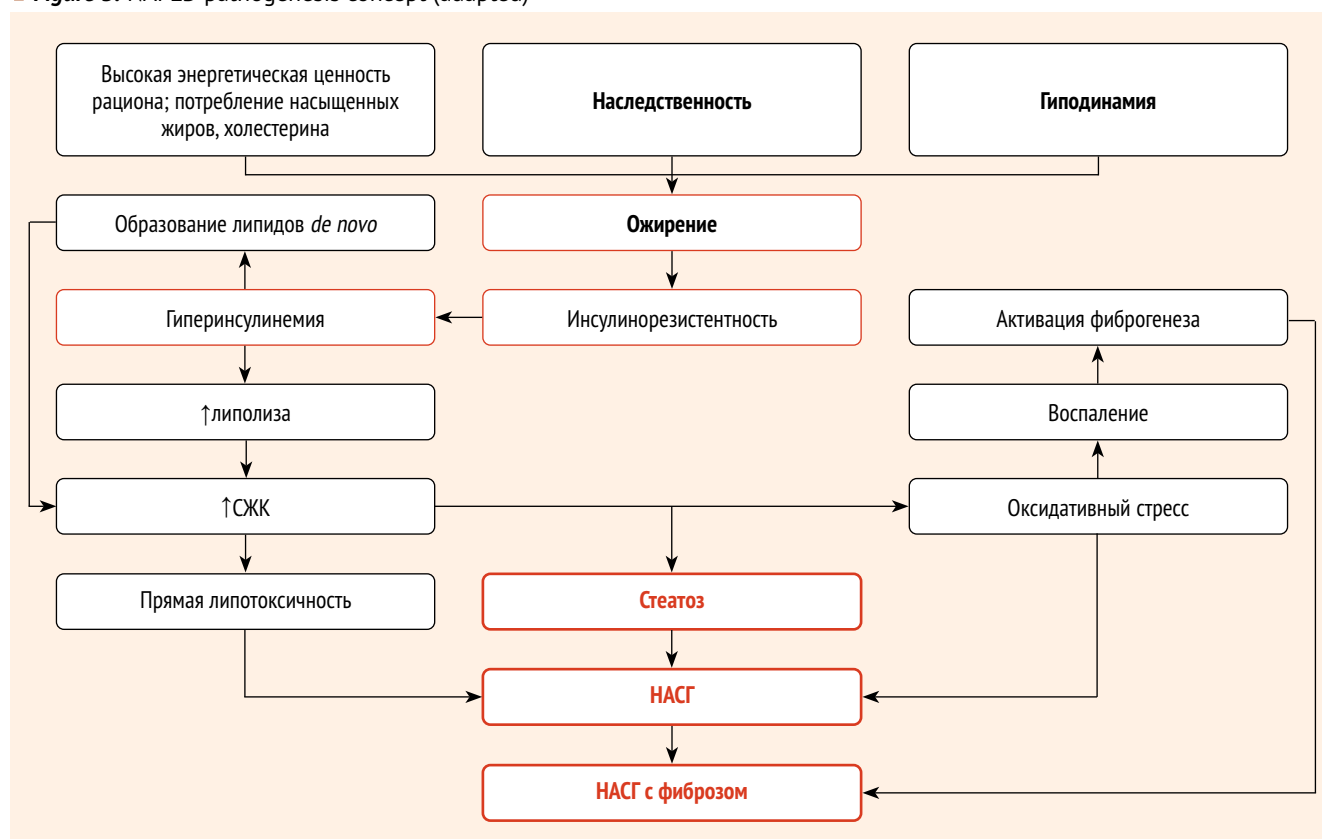
АЛКОГОЛЬНЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

В 90% случаев у лиц, хронически употребляющих алкоголь, выявляется стеатоз печени, а при продолжении употребления спиртных напитков у трети больных развивается воспаление паренхимы печени – стеатогепатит [22, 23]. При этом исход заболевания в цирроз печени прогнозируется у 16% пациентов в течение 5 лет, а у 3–10% пациентов с циррозом печени впоследствии развивается гепатоцеллюлярная карцинома [23, 24]. Таким образом, стеатогепатит (без фиброза или с фиброзом печени) также является типичным проявлением алкогольной болезни печени, с которой чаще всего приходится дифференцировать НАЖБП [1, 3, 4]. Ключевым критерием в данном случае является количественная оценка употребляемого пациентами алкоголя, основанная на общепринятых критериях гепатотоксичности доз: более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин [22].

Длительный прием алкоголя, табакокурение, ожирение, наличие сопутствующих заболеваний печени чаще вирусного генеза (хронический гепатит В и С), принадлежность к женскому полу – значимые факторы риска, ускоряющие прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени и повышающие смертность [4, 22, 23]. При этом печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода относятся к осложнениям цирроза печени, значительно влияющим на выживаемость пациентов [22].

Важнейшими патогенетическими факторами, опосредующими развитие алкогольного стеатогепатита, являются токсическая активность ацетальдегида, а также повышение активности CYP2E1 [22, 24, 25]. Накопление ацетальдегида инициирует снижение скорости β-окисления жирных кислот в митохондриях с их последующим отложением в печени (стеатоз). Помимо этого, ацетальдегид обладает способностью связываться с другими белками в интрацитозольном пространстве гепатоцита, образуя комплексы или гибридные молекулы (аддукты), – это приводит к повреждению и гибели клеток печени [23, 26]. В свою очередь, повышение активности CYP2E1 у лиц, злоупотребляющих алкоголем, сопряжено с увеличением генерации реактивных форм

● **Рисунок 3.** Концепция патогенеза НАЖБП (адаптировано)
 ● **Figure 3.** NAFLD pathogenesis concept (adapted)



кислорода, таких как супероксид анион ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($\cdot OH$) и перекись водорода (H_2O_2) [23, 26]. Свободные радикалы инициируют перекисное окисление липидов, повреждая гепатоциты и опосредованно индуцируя локальный иммунный ответ [26]. Все вышеперечисленные патогенетические механизмы способствуют формированию алкогольного стеатогепатита [22].

Гистологическими признаками алкогольного стеатоза печени являются крупные жировые включения (макровезикулярный стеатоз), которые в большинстве случаев локализируются периферически, хотя в тяжелых случаях имеет место панлобулярное, диффузное распределение [22, 25]. На стадии алкогольного стеатогепатита выявляется баллонная дистрофия, в цитоплазме гепатоцитов обнаруживаются тельца Мэллори – конденсированные промежуточные филаменты цитоскелета [25]. Также может наблюдаться очаговая инфильтрация ткани печени полиморфноядерными лейкоцитами (нейтрофилами) с локальным некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации. Фибротические изменения начинаются с перивенулярного и перисинусоидального фиброза, впоследствии формируются центроцентральный и центропортальный септы [22, 23, 25].

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Кроме метаболической и алкогольной форм, стеатогепатит может развиваться в рамках лекарственного поражения (ЛПП) [5]. ЛПП – это повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстан-

ции неинфекционного происхождения, развившиеся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [27]. Примерно 60% лекарственных средств, вызывающих ЛПП, относятся к антибактериальным и противосудорожным препаратам [27, 28]. При приеме ряда потенциально гепатотоксичных препаратов повышается липогенез в гепатоцитах и нарушается электрон-транспортная цепь, данные патогенетические механизмы приводят к формированию стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит [1, 5, 28–31]. Отдельно нужно упомянуть и о факторах, предрасполагающих к ЛПП (табл. 2) [27, 28].

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОГЕПАТИТОВ

В рутинной клинической практике стеатогепатит часто выявляется при плановых обследованиях [1]. Вне зависимости от этиологического варианта стеатогепатит в преобладающем большинстве случаев протекает бессимптомно. Однако некоторые пациенты могут предъявлять жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. Как правило, в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и признаки нарушения обмена глюкозы [32, 33].

Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза [1, 32]. Диагностическим базисом алко-

● **Таблица 2.** Факторы, предрасполагающие к лекарственному поражению

● **Table 2.** Factors predisposing to drug-induced injury

Факторы, связанные с организмом пациента	Внешние факторы	Факторы, связанные с применением препарата
возраст (пожилой)	курение	суточная дозировка
пол (женский)	употребление алкоголя	особенности обмена веществ
беременность	инфекционные и воспалительные заболевания	классовые эффекты и перекрестная сенсбилизация
истощение		лекарственные взаимодействия и полипрамзия
ожирение		
сахарный диабет		
сопутствующие патологии, включая заболевания печени		
показания к назначению лекарственных препаратов		
ЛПП в анамнезе		

гольного стеатогепатита является установление прямой этиологической роли алкоголя у конкретного пациента [22, 23]. Следует обратить внимание на лекарственный анамнез у пациента с целью оценки интервала между началом приема препаратов и ухудшением функции печени, проанализировать факторы риска ЛПП, а также учесть предыдущие случаи гепатотоксичности препаратов, если таковые были зарегистрированы ранее [1, 32, 33].

При пальпации и перкуссии живота в случае отсутствия ожирения у пациента легко определить увеличение размеров печени и селезенки, а также наличие асцита, который может свидетельствовать о формировании цирроза печени [6]. При осмотре кожных покровов необходимо обратить внимание на присутствие малых печеночных знаков (телеангиоэктазия, пальмарная эритема, гинекомастия) [32].

Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы [12]. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня ЩФ и ГГТП [6]. Также пациентам со стеатогепатитом в рамках НАЖБП крайне важно определять инсулинорезистентность для подтверждения наличия метаболического синдрома как этиологического фактора развития заболевания [3, 8, 10, 12, 13].

Идентификация стеатоза печени осуществляется с помощью лучевых методов диагностики. Наиболее доступным в клинической практике для первичной диагностики является ультразвуковое исследование печени. Заподозрить стеатоз печени следует при выявлении следующих изменений при ультразвуковом обследовании [12]: умеренное увеличение размеров печени, снижение эхогенности паренхимы (т. н. эффект «яркой»

печени), обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка, «затухание» ультразвукового луча (рис. 4).

Однако в том случае, когда чувствительность УЗИ ограничена (стеатоз менее 20% или ИМТ более 40 кг/м²), целесообразно использовать МРТ, т. к. эта методика обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средне выраженного стеатоза печени. Особенно ценным при этом является режим МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PDFF, proton density fat fraction), характерной для стеатоза [33].

Не менее информативным неинвазивным методом диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая основана на свойстве механического колебания волн, распространяющихся с разной скоростью в средах с различной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа. Кроме того, в новых аппаратах (FibroScan) имеется дополнительная функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter), при этом одновременно можно измерить как степень стеатоза, так и степень фиброза печени [33]. Согласно последнему метаанализу С. Cai et al., проведенному в 2021 г. и объединившему результаты 62 исследований, у пациентов с хроническими заболеваниями печени (алкогольной и неалкогольной этиологии) обобщенные чувствительность и специфичность CAP составили 84, 83 и 78, 83, 71 и 62% для степени стеатоза $\geq S1$, $\geq S2$ и $= S3$ соответственно [34]. Тогда как чувствительность и специфичность при определении степени фиброза $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ и $= F4$ составили 77, 77, 83, и 91, 80, 82, 84 и 0,86% соответственно [34].

По мнению некоторых авторов, «золотым» стандартом диагностики стеатогепатита является биопсия печени, однако в виду инвазивности и возможности оценить лишь ограниченный биоптатом участок ткани печени использование данного вида обследования ограничено [6, 35].

● **Рисунок 4.** Ультразвуковые признаки стеатоза печени у пациента с алкогольным стеатогепатитом

● **Figure 4.** Ultrasonic imaging signs of hepatic steatosis in a patient with alcoholic steatohepatitis



Кроме вышеперечисленных методов обследования для пациентов со стеатогепатитом разработаны тесты/индексы: тест NLFS (NAFLD, liver fat score), который предложен для выявления стеатоза, APRI, BARD, NFS и FIB-4 – наиболее известные индексы для определения стадии фиброза печени. Данные индексы основаны на клинических и лабораторных данных, и несмотря на то, что они не могут заменить инструментальные методы, в ряде случаев они служат вспомогательными средствами диагностики [12, 33].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СТЕАТОГЕПАТИТОВ

При НАСГ ключевым звеном в терапии является коррекция пищевого поведения и, как следствие, снижение массы тела [1, 17, 36, 37]. Действительно, многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение метаболически ассоциированных стеатогепатитов [16, 17, 38]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря веса на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности NAS [39]. Помимо диетотерапии, пациентам с НАСГ необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и НАСГ [2]. В одном из последних метаанализов S.T. Wang et al., который был проведен в 2020 г., показано, что регулярная физическая активность у пациентов с НАСГ способствует снижению АЛТ (стандартизированная разность средних (CPC): $-0,17$, 95% ДИ: $-0,30$ до $-0,05$), АСТ (CPC: $-0,25$, 95% ДИ: $-0,38$ до $-0,13$), ГГТП (CPC: $-0,22$, 95% ДИ: $-0,36$ до $-0,08$), общего холестерина (CPC: $-0,22$, 95% ДИ: $-0,34$ до $-0,09$), триглицеридов (CPC: $-0,18$, 95% ДИ: $-0,31$ до $-0,06$) и ХС ЛПНП (CPC: $-0,26$, 95% ДИ: $-0,39$ до $-0,13$) [40].

У пациентов с алкогольным стеатогепатитом краеугольным камнем является полный отказ от употребления алкогольных напитков, что приводит к улучшению прогноза течения заболевания [1, 22, 23]. Необходима коррекция дефицита витаминов группы В, главным образом тиамина и пиридоксина, а также полноценное питание [1, 22]. Достижение адекватного потребления белка способствует регенерации гепатоцитов и улучшению метаболических процессов в паренхиме печени. На фоне длительного полного отказа от употребления алкоголя происходит регресс фиброза печени, а при уже развившемся циррозе – снижение давления в системе воротной вены [22, 23].

При лекарственном стеатогепатите базисом лечения является отмена каузативного лекарственного средства [1]. Как правило, данная мера способствует регрессу проявлений стеатогепатита в среднесрочной перспективе [5].

В рамках фармакотерапии стеатогепатитов важная роль отводится препаратам, улучшающим функциональное состояние печени и, как следствие, прогноз заболева-

ния. К таким лекарственным средствам относятся препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), в частности, Урсосан® [6, 10, 41]. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами [41]. Такое плейотропное многокомпонентное влияние УДХК улучшает гистологическую картину, приводит к нормализации маркеров цитолиза и холестаза у пациентов со стеатогепатитами различного генеза [41]. Недавние метаанализы свидетельствуют, что использование препаратов УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и липидного статуса (общий холестерин) [42, 43]. Важно отметить, что препараты УДХК уменьшают стеатоз печени при НАСГ путем активации AMP-активированной протеинкиназы, что, в свою очередь, улучшает аутофагию жирных кислот [44].

Препараты УДХК предложены последними клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации, изданным в 2016 г., а также рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованным в 2021 г. [45, 46]. Согласно крупнейшему систематическому обзору, обобщившему 12 контролируемых исследований (более 1000 пациентов с НАСГ), монотерапия УДХК привела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшила выраженность стеатоза и фиброза в 2 работах. При этом в 5 исследованиях, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с др. препаратами, было продемонстрировано существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в 2 из них было констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии [47]. Международное мультицентровое исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг массы тела/сутки в течение 24 нед. у пациентов с НАЖБП обеспечило уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшило параметры липидного обмена и имело антиатерогенное действие. У женщин также достоверно снизился показатель толщины комплекса интима-медиа каротидных артерий (ТКИМ) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [48]. В другом исследовании И.Ю. Пироговой и др., проведенном в 2018 г., применение УДХК (Урсосан®) у пациентов, страдающих НАСГ, в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 24 нед. на фоне диеты и аэробных нагрузок, позволило достоверно снизить маркеры цитолитического синдрома, инсулинорезистентности, дислипидемии, а также стеатоза печени (по данным эластометрии) по сравнению с группой, не получавшей медикаментозную терапию, но соблюдавшей аналогичную диету и физические нагрузки [49].

Последними клиническими рекомендациями Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов, изданным в 2019 г., определено, что при хроническом алкогольном стеатогепатите, особенно при сопутствующем внутривен-

ночном холестаза, рекомендуется 3-кратный прием препаратов УДХК в суточной дозе 15 мг/кг в течение 6 мес. [50]. Применение УДХК в течение 6 мес. в стандартной дозировке в проспективном исследовании привело к значительному улучшению показателей функции печени у лиц с алкогольной болезнью печени [51].

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по ведению пациентов с ЛПП, опубликованным в 2019 г., назначение препаратов УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, часть из которых представлена стеатогепатитами [27]. Эффективность УДХК в рамках профилактики и лечения ЛПП была продемонстрирована на популяциях пациентов, принимавших противотуберкулезные антибактериальные препараты, метотрекат, а также статины [52–55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стеатогепатиты – это этиологически гетерогенная группа патологических изменений печени, характеризующаяся воспалительной инфильтрацией паренхимы печени на фоне жировой дистрофии гепато-

цитов. Клиническое значение стеатогепатита, вне зависимости от этиологической причины, заключается в формировании фиброза печени и, как следствие, в увеличении риска развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, являющихся жизнеугрожающими состояниями. Для установления этиологической причины поражения печени принципиально важным является детальный сбор анамнеза. Лабораторные методы обследования позволяют диагностировать стеатогепатит при повышении печеночных трансаминаз, обычно не превышающих 2–4 нормы. Кроме печеночных ферментов, при стеатогепатите также может наблюдаться увеличение уровня ЩФ и ГГТП. Наиболее доступным в клинической практике инструментальным методом для первичной диагностики стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Не менее информативной неинвазивной методикой диагностики стеатогепатита является непрямая эластометрия, которая позволяет измерить как степень стеатоза (функция определения параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, CAP), так и фиброза печени. 

Поступила / Received 04.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2022

Принята в печать / Accepted 25.02.2022

Список литературы / References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения*. М.: Прима Принт; 2019. 80 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551523>.
2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. *Clinical hepatology: algorithms for diagnostic testing and treatment*. Moscow: Prima Print; 2019. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=39551523>.
3. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;(2):36–39. Режим доступа: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
4. Маев И.В., Андреев Д.Н. Non-alcoholic fatty liver disease: mechanisms of development, clinical forms and drug management. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2012;(2):36–39. (In Russ.) Available at: <https://omnidoc.ru/upload/iblock/b43/b436673f255d447712c327e8c2f0bd69.pdf>.
5. Neuman M.G., French S.W., French B.A., Seitz H.K., Cohen L.B., Mueller S. et al. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Exp Mol Pathol*. 2014;97(3):492–510. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.09.005>.
6. Brar G., Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol*. 2019;54(3):218–225. <https://doi.org/10.1007/s00535-018-01542-w>.
7. Rabinowich L., Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>.
8. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени*. М.: Прима Принт; 2017. 64 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachej.html>.
9. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Non-alcoholic fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2017. 64 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/52977167-l-v-maev-d-n-andreev-d-t-dicheva-e-i-kuznetsova-nealkogolnaya-zhirovaya-bolezni-pecheni-posobie-dlya-vrachej.html>.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей*. М.: Прима Принт; 2020. 52 с. Режим доступа: <https://zcofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0bc3c1640635183.pdf>.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Liver and biliary tract in metabolic syndrome: a guide for doctors*. Moscow: Prima Print; 2020. 52 p. (In Russ.) Available at: <https://zcofalk.ru/files/5e000ed38c4ad7b151f5545715a0bc3c1640635183.pdf>.
12. Yeh M.M., Brunt E.M. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):754–764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.056>.
13. Wen C.-S., Ho C.-M. Alcohol or not: a review comparing initial mechanisms, contributing factors, and liver transplantation outcomes between alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *EMJ*. 2018;3(3):40–48. <https://www.emjreviews.com/hepatology/article/alcohol-or-not-a-review-comparing-initial-mechanisms-contributing-factors-and-liver-transplantation-outcomes-between-alcoholic-and-non-alcoholic-steatohepatitis/>.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020. 68 с. Режим доступа: <https://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Non-alcoholic fatty liver disease through the perspective of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2020. 68 p. (In Russ.) Available at: <https://www.mucofalk.ru/files/323051246c45514047bb54e62986bd4d1600950228.pdf>.
16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. *Гепатоцеллюлярная карцинома*. М.: Прима Принт; 2018.
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Hepatocellular carcinoma*. Moscow: Prima Print; 2018. (In Russ.)
18. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. *Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени*. М.: Прима Принт; 2021.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умарова Р.М. *Metabolic associated fatty liver disease*. Moscow: Prima Print; 2021. (In Russ.)
20. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
21. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>.
22. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;(6):31–41. Режим доступа: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.
23. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;(6):31–41. (In Russ.) Available at: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.

16. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954–962. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):954–962. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.08.200983>.
17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. *Ожирение и коморбидность*. М.: Прима Принт; 2016. 35 с. Режим доступа: <https://docplayer.com/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-vmaev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. *Obesity and comorbidity*. Moscow: Prima Print; 2016. 35 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/51662924-Ozhirenie-i-komorbidnost-i-vmaev-yu-a-kucheryavyy-d-n-andreev-posobie-dlya-vrachey.html>.
18. Li L., Liu D.-W., Yan H.-Y., Wang Z.-Y., Zhao S.-H., Wang B. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev*. 2016;17(6):510–519. <https://doi.org/10.1111/obr.12407>.
19. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547–1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>.
20. Lim S., Kim J.-W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):500–514. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.008>.
21. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2017. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Alcoholic fatty liver disease through the perspective of modern medicine*. Moscow: Prima Print; 2017. (In Russ.)
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;4(86):108–116. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22372959>.
24. Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Abdurakhmanov D.T. Alcoholic liver disease: state-of-the-art. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;4(86):108–116. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22372959>.
25. Stieckel F., Seitz H.K. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):683–693. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.003>.
26. Lefkowitz J.H. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis*. 2005;9(1):37–53. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2004.11.001>.
27. Petagine L., Zariwala M.G., Patel V.B. Alcoholic liver disease: Current insights into cellular mechanisms. *World J Biol Chem*. 2021;12(5):87–103. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v12.i5.87>.
28. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
29. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J., Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
30. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *J Clin Invest*. 2004;114(2):147–152. <https://doi.org/10.1172/JCI24222>.
31. Vitins A.P., Kienhuis A.S., Speksnijder E.N., Roodbergen M., Luijten M., van der Ven L.T.M. Mechanisms of amiodarone and valproic acid induced liver steatosis in mouse in vivo act as a template for other hepatotoxicity models. *Arch Toxicol*. 2014;88(8):1573–1588. <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1211-0>.
32. Fromenty B., Fisch C., Labbe G., Degott C., Deschamps D., Berson A. et al. Amiodarone inhibits the mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and produces microvesicular steatosis of the liver in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990;255(3):1371–1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2124623/>.
33. Маев И.В. *Тактика врача-гастроэнтеролога*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 312 с. Маев И.В. *Therapeutic approach of a gastroenterologist*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 312 p.
34. 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):20–27. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315>.
35. Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2015;17(8):20–27. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94315>.
36. Cai C., Song X., Chen X., Zhou W., Jin Q., Chen S., Ji F. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021;2021:8859338. <https://doi.org/10.1155/2021/8859338>.
37. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77(8):519–527. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09138>.
38. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Facts*. 2016;9(2):65–90. <https://doi.org/10.1159/000443344>.
39. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017;(7):2–6. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
40. Andreev D., Maevskaya E., Dicheva D., Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment policy for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach*. 2017;(7):2–6. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
41. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. non-alcoholic fatty liver disease: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017;(2):12–18. Режим доступа: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
Andreev D.N., Dicheva D.T., Maev I.V., Kuznetsova E.I. Non-alcohol fat hepatic disease: treatment from the point of view of evidence-based medicine. *Lechaschi Vrach*. 2017;(2):12–18. (In Russ.) Available at: <https://vrachjournal.ru/sites/default/files/fulltext-pdf/25877305-2017-07-01.pdf>.
42. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885–904. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>.
43. Wang S.-T., Zheng J., Peng H.-W., Cai X.-L., Pan X.-T., Li H.-Q. et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01204-3>.
44. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач*. 2012;(10):52–55. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18043833>.
Mayev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Penkina T.V. Ursodeoxycholic acid in the therapy of alcoholic liver disease. *Vrach*. 2012;(10):52–55. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18043833>.
45. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–149. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.008>.
46. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.-C., Cicero A.F.G., Sahebkar A. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1041-4>.
47. Panzitt K., Fickert P., Wagner M. Regulation of autophagy by bile acids and in cholestasis – CholestoPHAGY or CholeSTOPagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(2):166017. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.166017>.
48. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др. 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;26(2):24–42. Режим доступа: https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/31?locale=ru_RU.
Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O. et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) Available at: https://www.gastro-jr.ru/jour/article/view/31?locale=ru_RU.
49. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Drapkina O.M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version.

Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021;185(1):4–52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.

47. Xiang Z., Chen Y.-p., Ma K.-f., Ye Y.-f., Yang Y.-d. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
48. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Лунков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. 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>.
- Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., Ivashkin V.T. 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 USEPH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>.
49. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В., Синицын С.П., Чулков В.С. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)* 2018;(1):7–14. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_1_pril/vliyanie-preparata-ursosan-na-steatoz-i-fibroz-pecheni-a-takzhe-pokazateli-metabolicheskogo-sindroma/.
- Pirogova I.Yu., Yakovleva S.V., Neujmina T.V., Sinitsyn S.P., Chulkov V.S. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)* 2018;(1):7–14. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2018/gastro2018_pril/gastro2018_1_pril/vliyanie-preparata-ursosan-na-steatoz-i-fibroz-pecheni-a-takzhe-pokazateli-metabolicheskogo-sindroma/.
50. Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Сас Е.И., Кривошеева А.Б. *Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации.* М.; 2019. 38 с. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2019/%D0%9A%D0%9B%D0%98%D0%9D%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98%D0%9F%D0%9E%D0%90%D0%90%D0%9B%D0%9A%D0%9E%D0%93%D0%9E%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%9E%D0%99%D0%91%D0%9E%D0%9B%D0%95%D0%97%D0%9D%D0%98%D0%9F%D0%95%D0%95%D0%A7%D0%95%D0%9D%D0%98.pdf>.
51. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. *Clin Ter.* 2002;153(5): 305–307. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12510413/>.
52. Uraz S., Tahan V., Aygun C., Eren F., Unluoguzel G., Yuksel M. et al. Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci.* 2008;53(4):1071–1077. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-9949-3>.
53. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffel H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol.* 2019;8(1):89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
54. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014;10(2):147–152. https://www.rpcardio.com/jour/article/view/15/18?locale=ru_RU.
- Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I. et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (The RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;10(2):147–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152>.
55. Huang Y.-S. S1881 The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2010;138(5). [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(10\)63727-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(10)63727-4).

Информация об авторах:

Дичева Диана Тодоровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова: 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1: dj.di4eva@yandex.ru

Андреев Дмитрий Николаевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; dna-mit8@mail.ru

Парваница-Виноградова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; katrin3108@mail.ru

Умярова Рената Маратовна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; renata.94@mail.ru

Information about the authors:

Diana T. Dicheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; di.di4eva@yandex.ru

Dmitry N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; dna-mit8@mail.ru

Ekaterina V. Partsvania-Vinogradova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; katrin3108@mail.ru

Renata M. Umyarova, Postgraduate Student of Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Trubetskaya St., Moscow, 127473, Russia; alyona.sawi4ewa@yandex.ru