УДК 616.36-003.826-085.244

Применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном и алкогольном стеатогепатите

Е.А. Федосьина, М.В. Маевская

Application of ursodeoxycholic acid at non-alcoholic and alcohol-induced steatohepatitis

Ye.A. Fedos'ina, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Привести литературные данные, подтверждающие эффективность применения *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) при алкогольном и *неалкогольном стеатогепатите* (НАСГ).

Основные положения. Распространенность стеатоза печени как патоморфологического субстрата различных болезней этого органа довольно широка, однако особое внимание уделяется пациентам с признаками воспаления и фиброза, т. е. с подтвержденным алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом . В статье рассмотрены патогенетические механизмы наиболее значимых поражений печени – алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, в патогенезе которых ведущая роль принадлежит накоплению жиров в клетках органа и усилению процессов перекисного окисления липидов с развитием некроза печеночных клеток.

При определении тактики ведения пациентов со стеатогепатитом учитываются основные этиологические факторы и фоновые заболевания. В случае имеющегося собственно НАСГ, развившегося на фоне ожирения, сахарного диабета, эффективно соблюдение диеты в комбинации с адекватными физическими нагрузками, приводящими к постепенной нормализации массы тела. При отсутствии желаемых результатов от указанных мер целесообразно назначение ингибиторов кишечной триглицерид-липазы или анорексигенных препаратов. Нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность в том числе) служат показанием к назначению средств, повышающих чувствительность к инсулину. При алкогольной этиологии стеатогепатита безусловно соблюдение абстиненции.

The aim of review. To cite the literature data, confirming efficacy of *ursodeoxycholic acid* (UDCA) at alcoholic and *non-alcoholic steatohepatitis* (NASH).

Original positions. Prevalence of liver steatosis as pathomorphologic substrate of various liver diseases is quite high, however the special attention is given to patients with signs of inflammation and fibrosis, i.e. with confirmed alcohol-induced and non-alcoholic steatohepatitis. Article presents pathogenic mechanisms of the most important lesions of the liver – alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis in pathogenesis of which the leading part belongs to accumulation of fat in cells of the organ and enhancement of lipid peroxidation processes with development of necrosis of hepatic cells.

At assessment of management approach of steatohepatitis patients main etiological factors and background diseases are taken into account. In the case of NASH itself, developed on a background of obesity, diabetes mellitus, keeping a diet in a combination with the adequate physical activity is effective, that results in gradual normalization of body weight. If these means will give no required results, prescription of intestinal triglyceride-lipase inhibitors or anorexigenic agents is rational. Disorders of carbohydrate metabolism (including insulin resistance) serve as the indication for prescription of drugs, that sensitize peripheral tissues to insulin. At alcohol-induced steatohepatitis abstinence is categorical.

Corticosteroids are drugs of choice at treatment of severe decompensated forms of alcoholic liver disease, that reduce level of circulating proinflammatory cytokines and promote histological improvement with a short period. UDCA has antiapoptotic, cytoprotec-

Федосьина Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова Росздрава. Контактная информация для переписки: starKat@mail.ru; 11991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

Препаратами выбора при лечении тяжелых декомпенсированных форм алкогольной болезни печени остаются кортикостероиды, уменьшающие уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и приводящие к гистологическому улучшению за короткий период. Поскольку УДХК обладает антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим, антиоксидантным действием, она может использоваться в рамках патогенетической терапии при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите. Продолжает также изучаться возможность комбинирования глюкокортикоидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется особенно многообещающим для клинической практики. Назначение УДХК рекомендуется при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита для существенного уменьшения зуда и улучшения биохимических показателей. Цитопротективный эффект УДХК позволяет применять ее при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употреблять алкоголь.

Заключение. Урсодезоксихолевая кислота обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также хорошим профилем безопасности. Применение ее можно рекомендовать больным, страдающим стеатогепатитом различной этиологии. При алкогольном поражении печени необходимо полное воздержание от приема алкоголя, также продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК. В случае имеющегося собственно НАСГ на фоне ожирения УДХК может назначаться в качестве цитопротективного, антиапоптотического и замедляющего фиброз препарата.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, алкогольный, неалкогольный стеатогепатит.

tive, immunomodulating, anti-oxidative effect, so it can be used as pathogenic therapy at alcohol-induced and non-alcoholic steatohepatitis. Potential of combination of glucocorticoids with anti-oxidative agents, including UDCA, that is especially promising for clinical practice, continues to be studied as well. Prescription of UDCA is recommended at cholestatic variant of acute alcoholic hepatitis for essential decrease of pruritus and improvement of biochemical scores. Cytoprotective effect of UDCA allows to apply it at severe steatosis in absence of inflammation, especially if the patient continues to consume alcohol.

Conclusion. Ursodeoxycholic acid has antiapoptotic and anti-inflammatory effect and good safety profile. Application of UDCA can be recommended for patients with steatohepatitis of various etiology. At alcoholic lesion of the liver complete abstinence of alcohol intake is mandatory. Combination of corticosteroids with anti-oxidative drugs, including UDCA that look most perspective for clinical practice continues to be studied. In the case of NASH itself on a background of obesity UDCA can be prescribed as a drug with cytoprotective, antiapoptotic action, retarding fibrosis.

Key words: ursodeoxycholic acid, alcohol-induced, non-alcoholic steatohepatitis.

Патогенез стеатогепатита

Распространенность стеатоза печени как патоморфологического субстрата различных болезней этого органа довольно широка, однако особое внимание уделяется пациентам с признаками воспаления и фиброза, т. е. с подтвержденным алкогольным и *неалкогольным стеатогепатитом* (НАСГ) [1]. Как известно, у здорового человека содержание жира в печени не превышает 1,5% от ее массы. Если количество липидов возрастает до 2–3%, мелкие капли жира в гепатоцитах выявляются при световой микроскопии, что расценивается как патологическое состояние — жировая инфильтрация (стеатоз) печени. Основной состав жиров печени представлен *триглицеридами* (ТГ), синтезирующимися из жирных кислот и глицерофосфата.

Обмен липидов, в том числе холестерина, в организме человека тесно связан с участием желчных кислот. Холестерин высокой плотности, богатый аполипопротеином (A-I), синтезируется печенью или слизистой оболочкой тонкой кишки и высвобождается в системный кровоток. Там он способствует переносу избытка свободного (неэстерифицированного) холестерина от макрофагов к A-I путем взаимодействия с транспортной системой макрофагов артериальной стенки.

Плазменная лецитин-холестеринацилтрансфераза конвертирует свободный холестерин в *α-липопротеины высокой плотности* (ЛПВП), далее они транспортируются в печень прямым и непрямым путем. Прямой путь представляет собой селективный захват эстеров холестерина гепатоцитами с участием рецепторов-скэвенеджеров класса B типа 1 (SR-B1). Непрямой путь — холестерин высокой плотности меняется на триглицериды в частицах, обогащенных аполипопротеином-B, *липопротеины низкой* и *очень низкой плотности* (ЛПНП и ЛПОНП) через

белок-переносчик эфиров холестерина (CETP), который захватывает эстеры холестерина печенью через рецепторы липопротеинов низкой плотности (LDLR). Холестерин, который возвращается в печень, секретируется в виде желчных кислот и холестерола. Триглицериды в модифицированных частицах ЛПВП подвергаются гидролизу печеночной липазой, вновь образуются маленькие частицы холестерина и пре-холестерина высокой плотности для участия в обратном транспорте (рис. 1) [5].

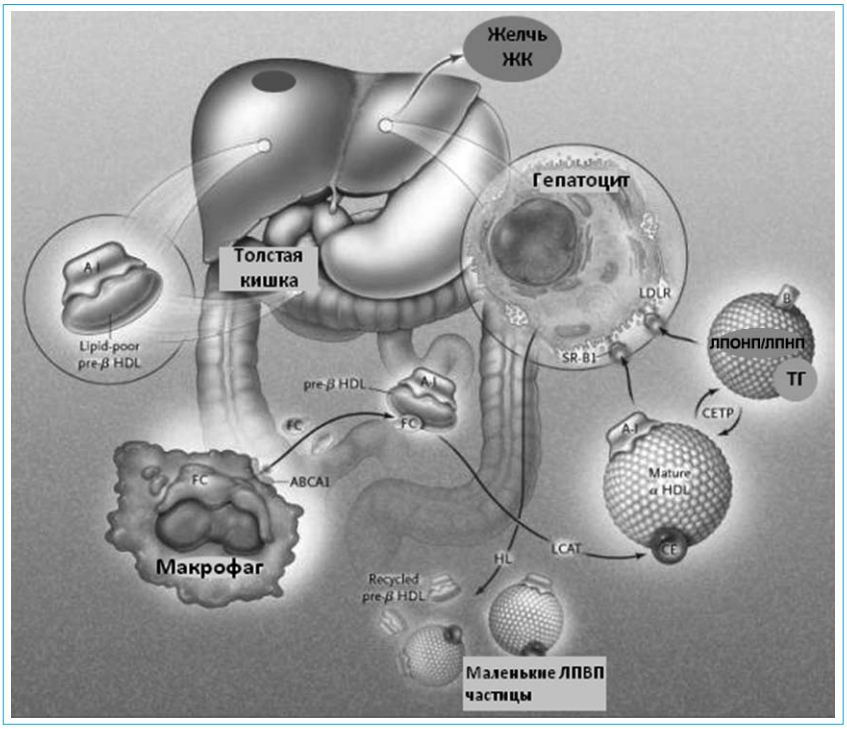

Рис. 1. Транспорт холестерина

Желчные кислоты — первичные (хенодезоксихолевая и холевая) образуются в клетках печени из холестерина, после выделения в кишечник под влиянием бактерий они преобразуются во вторичные (литохолевую и дезоксихолевую). В кишечник желчные кислоты поступают в составе желчи в виде конъюгатов с глицином и таурином. После переваривания и всасывания они возвращаются через воротную вену в печень, совершают такой цикл до 10 раз в сутки, что называется кишечно-печеночной циркуляцией. Удаление холестерина в свободном виде или в виде желчных кислот служит единственным способом освобождения организма от него.

При прогрессировании стеатоза печени и появлении признаков воспаления и фиброза развивается стеатогепатит. По сведениям литературы, основным причинным фактором его развития служит алкоголь (более 65% случаев), частота верификации неалкогольного стеатогепатита, по данным биопсии печени в США и странах Западной Европы, составляет 7–9%. Включение в исследования больших групп больных с криптогенным циррозом печени позволяет предполагать, что в 60–80% наблюдений причиной заболевания является нераспознанный НАСГ.

Механизм трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит включает ряд патогенетических звеньев, которые имеют много общего как при алкогольном, так и неалкогольном поражениях. Механизм прогрессирования *алкогольной болезни печени* (АБП) и НАСГ описывается моделью «двойного удара».

«Первый удар» — формирование стеатоза при ожирении, особенно висцеральном, а также в результате токсического действия этанола — приводит к тому, что в печени нарушается обмен липидов, что сопровождается увеличением содержания *свободных жирных кислот* (СЖК), снижением скорости β-окисления последних в митохондриях, повышением продукции ТГ, холестерина. По мере накопления жира печеночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям. Алкоголь и другие токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в гепатоците свободных радикалов и других токсических метаболитов.

В процессе оксидантного стресса — «второй удар» — отмечается чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции перикисного окисления липидов, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая *фактор некроза опухоли* α (TNF-α), интерлейкин-6 и интерлейкин-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации как в портальных трактах, так и в дольках.

Так, при алкогольных поражениях печени расстройства метаболизма витаминов (снижение содержания витаминов группы В, жирорастворимых), нарушения состава микроэлементов и увеличение пероксидации липидов, сопровождающееся накоплением продуктов перекисного окисления липидов и снижением синтеза глютатиона, приводят к преобладанию процессов свободнорадикального окисления над активностью антиоксидантных систем. У пациентов, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается

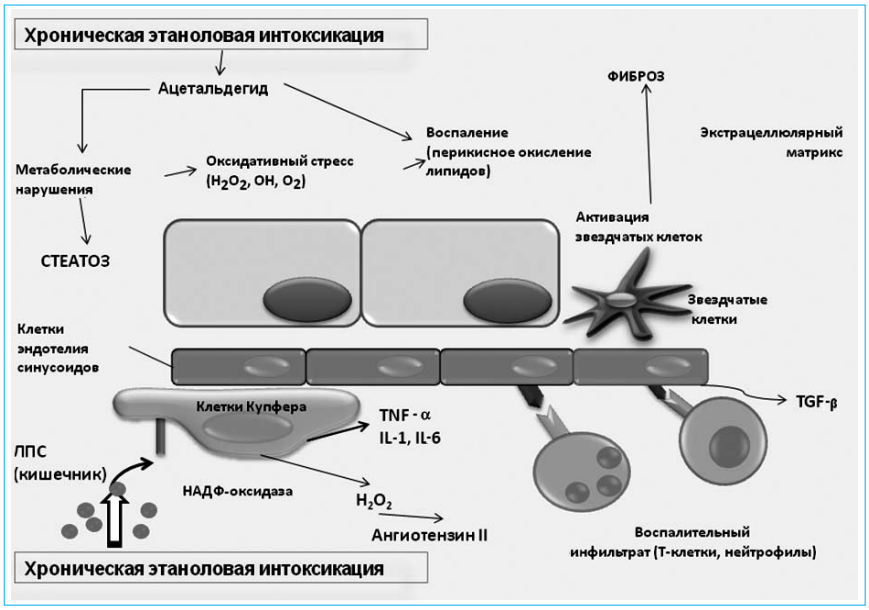

Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития алкогольного стеатогепатита и фиброза печени

транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и вызывает региональную и системную выработку TNF-α и других провоспалительных цитокинов. Сывороточная концентрация TNF-α и солюбилизированных TNF-рецепторов коррелирует со степенью эндотоксемии, стадией АБП и внутригоспитальной смертностью. Следовательно, кроме прямого гепатотоксичного воздействия этанола на печень, имеют место токсическое действие ацетальдегида, задержка белков и воды в гепатоцитах, иммунное поражение печени и нарушение кишечно-портального барьера – бактериальная транслокация (рис. 2) [14].

При неалкогольном стеатогепатите возникает аналогичная картина: последовательно или одновременно с «первым ударом» развивается оксидативный стресс («второй удар»), что стимулирует избыточную продукцию провоспалительных цитокинов, особенно TNF-α, клетками Купфера [2, 13]. Оксидативный стресс, в свою очередь, активирует NF-κB, который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов (рис. 3). Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов. Гепатоциты с признаками стеатоза самостоятельно могут продуцировать также прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β-окисления [10].

Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита. Взаимодействие окислительного стресса и цитокинов влечет за собой нарушение функционирования звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия фиброгенез–фибролиз с активацией фиброгенеза [9, 15].

Из сказанного следует, что продукты перекисного окисления липидов, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF-α, интерлейкин-6 служат активаторами стеллатных клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительно текущем процессе – цирроза печени.

Принципы лечения стеатогепатита

При определении тактики ведения пациентов со стеатогепатитом учитываются основные этиологические факторы и фоновые заболевания. При алкогольной этиологии стеатогепатита безусловно соблюдение абстиненции. В случае имеющегося собственно неалкогольного стеатогепатита, развившегося на фоне ожирения, сахарного диабета, эффективно соблюдение диеты в комбинации с адекватными физическими нагрузками, приводящими к постепенной нормализации массы тела. При отсутствии желаемых результатов от указанных мер целесообразно назначение ингибиторов кишечной триглицерид-липазы или анорексигенных средств. Нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность в том числе) служат показанием к назначению препаратов, повышающих чувствительность к инсулину.

В настоящее время на фармацевтическом рынке не представлены медикаменты, обладающие научно доказанным действием на метаболизм и выведение липидов из печеночных клеток. Однако медикаментозная терапия может снизить уровень перекисного окисления липидов, связать и инактивировать токсические субстанции в клетках печени и замедлить прогрессирование фиброза [4].

В частности, урсодезоксихолевая кислота, относящаяся к группе гидрофильных желчных кислот, эффективно применяется при лечении стеатогепатита, поскольку обладает антиапоптотическим, цитопротективным, иммуномодулирующим и противовоспалительным эффектами (см. таблицу). Цитопротективное действие УДХК на клетки билиарного эпителия связано с предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий, что приводит к уменьшению апоптоза

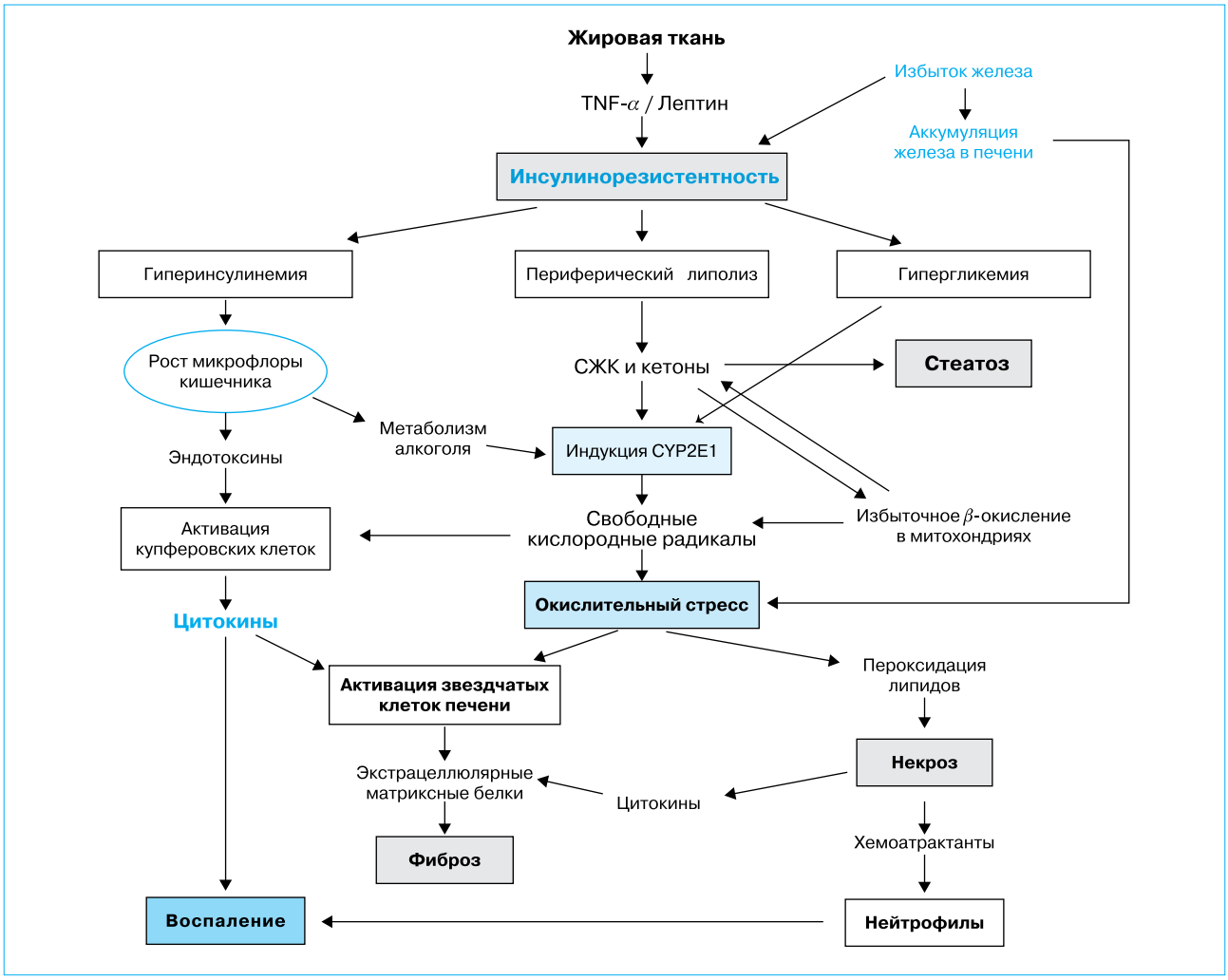

Рис. 3. Патофизиологические механизмы развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени

Некоторые эффекты действия урсодезоксихолевой кислоты

Эффект	Механизм
Антиапоптотический	Снижение концентрации ионизированного Ca в клетках, ведущее к блокаде выхода цитохрома C из митохондрий, блокирующее, в свою очередь, активацию каспаз и соответственно апоптоз гепатоцитов
Цитопротективный	Улучшение текучести фосфолипидного слоя мембраны гепатоцитов, что приводит к ее стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам
Иммуномодулирующий	Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости на гепатоцитах и холангиоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов Уменьшение продукции аутоантител и снижение иммунопатологических реакций
Антиоксидантный	Изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот

холангиоцитов и каспаз. Иммуномодулирующий эффект УДХК ассоциирован с уменьшением экспрессии молекул HLA (Human Leucocyte Antigen) I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижением выброса провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -6, TNF-α, интерферона-γ). УДХК обладает также литолитическим, холеритическим действием. Кроме того, в исследовании J. Holoman и соавт. [7] продемонстрировано, что на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов, что клинически выражается в замедлении развития фиброза.

По последним данным [12], прием УДХК в больших дозах значительно снижает концентрацию сывороточных маркёров фиброза у больных неалкогольным стеатогепатитом. В рандомизированное двойное слепое исследование 2009 г. было включено 126 пациентов с НАСГ (АлАТ >50 МЕ/л), которые в течение 12 мес получали высокие дозы УДХК (30 мг/кг/сут) либо плацебо. Целью исследования было оценить эффективность и безопасность высоких доз УДХК. Через 12 мес уровень АлАТ снизился в группе, принимающей УДХК ($p<0,001$), каких-либо значительных побочных эффектов не отмечено.

Что касается алкогольной болезни печени, то, исходя из патогенетических механизмов развития этого заболевания, H. Tilg и A. Diehl [14] предложили методы лечения алкогольного гепатита, потенциально успешные в соответствии с результатами клинических и экспериментальных исследований. Пациентам с АБП необходимо отказаться от употребления алкоголя, а в схемы терапии алкогольного гепатита включать антибиотики, лактулозу, которые препятствуют транслокации эндотоксинов через кишечную стенку. Препаратами выбора при тяжелых декомпенсированных формах АБП остаются кортикостероиды, снижающие уровень циркулирующих провоспалительных цитокинов и приводящие к гистологическому улучшению за короткий период. Назначение *глюкокортикостероидов* (ГКС) позволяет в 2 раза повысить выживаемость этой группы больных в период текущей госпитализации, однако необходим мониторинг инфекционных осложнений, желудочно-кишечных кровотечений, гипергликемии и почечной недостаточности.

Тяжесть течения алкогольного гепатита и необходимость назначения ГКС определяется при помощи индекса Маддрея, представляющего собой *дискриминантную функцию* (ДФ) и рассчитывающегося по формуле: ДФ = 4,6 × (протромбиновое время пациента – протромбиновое время контроля) + уровень сывороточного билирубина (мг/дл). У больных со значением ДФ более 32 вероятность летального исхода в ближайший месяц составляет приблизительно 50%. В этом случае пациенту целесообразно назначить преднизолон (при отсутствии противопоказаний) внутрь по 40–60 мг/сут [3]. Через 7 дней от начала терапии глюкокортикоидами оценивается динамика снижения сывороточного билирубина. Для этого применяется коэффициент Лилля, высчитываемый по формуле [8]:

Коэффициент Лилля = exp (R) / [1 + exp (R)],

где R = 3,19 – 0,101 × (возраст, лет) + 0,147 × (альбумин 0, г/л) + 0,0165 × (о. билирубин 0 – о. билирубин 7, ммоль/л) – 0,206 × (1 при уровне сывороточного креатинина выше 1,3 мг/дл) – 0,0065 × (о. билирубин 0, ммоль/л) – 0,0096 × (протромбиновое время, с).

В случае снижения коэффициента Лилля менее 0,45 назначение кортикостероидов эффективно, терапия продолжается до 28 дней с последующим снижением дозы гормонов. Если же при алкогольном гепатите индекс Маддрея составляет менее 32, назначение преднизолона и пентоксифиллина не показано.

Активно изучается возможность использования при алкогольном гепатите препаратов с антицитокиновой активностью: антиTNF-антител и антагонистов TNF-α-рецепторов, которые подавляют активность этого цитокина, а также средств из класса антиоксидантов, например предшественников глютатиона. Способность УДХК вытеснять токсические жирные кислоты позволяет рассматривать ее применение как перспективное направление в лечении алкогольного гепатита. Продолжает изучаться также возможность комбинирования ГКС с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется особенно многообещающим для клинической практики.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП. УДХК, бесспорно, показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита для существенного уменьшения зуда и улучшения биохимических параметров. Цитопротективный эффект позволяет применять ее при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употреблять алкоголь.

Имеется ряд исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при алкогольном поражении печени. Данные J.N. Plevris [11] указывают на улучшение клинико-биохимических показателей на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В исследовании R. Bettini и M. Gorini [6] УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 мес, что привело к существенному улучшению функции печени. При алкогольной болезни печени ее обычно назначают в дозе 13–15 мг/кг/сут, целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

Эффективность использования УДХК при алкогольном гепатите демонстрирует следующее клиническое наблюдение. Пациентка К., 44 лет, злоупотребляла алкоголем на протяжении 5 лет после развода с мужем. В последние 3 мес принимала стакан водки в день (64 г этанола). В июле 2009 г. появились общая слабость, кожный зуд, сонливость, коллеги по работе отметили желтизну склер, температура тела повысилась до субфебрильных цифр. В течение 2 нед состояние ухудшалось, присоединилось ощущение тяжести в правом подреберье, интенсивность желтухи нарастала, температура тела поднялась до

39,5 °С. После посещения врача больная была госпитализирована. При поступлении в клинику состояние удовлетворительное, обращали внимание желтушность кожи и видимых слизистых, пальмарная эритема, следы расчесов. Тоны сердца ритмичные, 78 в минуту, АД 130/80 мм рт. ст. Печень увеличена, плотноэластической консистенции с гладкой поверхностью, нижний край на уровне пупка, болезненна при пальпации. Селезенка не пальпировалась. Периферических отеков нет.

Из лабораторных данных следует отметить гиперхромную макроцитарную анемию (гемоглобин 110 г/дл), нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты 13,8 тыс., нейтрофилы 80%), повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови – активность АсАТ превышает 6 норм, при этом АлАТ в пределах нормы (коэффициент де Ритиса >2). Гамма-глутамилтранспептидаза (содержание которой служит маркёром алкогольной интоксикации), щелочная фосфатаза выше нормы почти в 4 раза. Уровень билирубина повышен в 7 раз. Все эти показатели свидетельствуют о присутствии холестаза. Уменьшение концентрации сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени указывают на нарушение белково-синтетической функции печени. По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости – увеличение печени с признаками жировой инфильтрации, селезенка нормальных размеров, воротная и селезеночная вены не расширены. На основании полученных данных сформулирован клинический диагноз: алкогольный гепатит, печеночная недостаточность (желтуха, энцефалопатия I стадии), холестатический сидром, асцит, гиперхромная анемия.

Длительное злоупотребление спиртными напитками, отсутствие других причин заболевания печени (маркёры вирусов гепатита A, B, C, D отрицательные, отсутствие аутоантител – антинуклеарного фактора, антигладкомышечных, антимитохондриальных антител), нормальные показатели обмена железа и меди дают основание для диагностики алкогольного гепатита, тяжесть которого оценивалась индексом Маддрея. У пациентки этот показатель составлял 16, что говорит об относительно благоприятном ближайшем жизненном прогнозе и отсутствии показаний к назначению глюкокортикостероидов. С учетом выраженного холестатического компонента заболевания, а также в качестве антиапоптотического и антиоксидантного средства больной была назначена УДХК (Урсосан) в дозе 750 мг/сут в 3 приема (из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки), для уменьшения степени бактериальной транслокации и продукции эндотоксинов в кишечнике – рифаксимин 1200 мг/сут в течение 10 дней и лактулоза 30 мл ежедневно утром. Учитывая снижение белково-синтетической функции печени, о чем свидетельствовал низкий уровень сывороточного альбумина, вводился 20% раствор альбумина в дозе 200 мл (40 г активного вещества) ежедневно в течение 5 дней. Гиперхромная макроцитарная анемия потребовала назначения витаминов группы B и фолиевой кислоты. На фоне проведенного лечения и абстиненции отмечалось постепенное улучшение состояния с полной компенсацией функции печени и разрешением желтухи через 2 мес от момента манифестации заболевания.

Заключение

УДХК – препарат, обладающий антиапоптотическим и противовоспалительным действием, а также хорошим профилем безопасности. Применение ее можно рекомендовать пациентам, страдающим стеатогепатитом различной этиологии. При алкогольном поражении печени необходимо полное воздержание от приема алкоголя. Продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, обладающими антиоксидантной активностью, в том числе УДХК, что представляется наиболее перспективным для клинической практики. В случае имеющегося собственно НАСГ на фоне ожирения УДХК может назначаться в качестве цитопротективного, антиапоптотического и замедляющего фиброз препарата.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. *В.Т. Ивашкина*. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. – 546 с.
2. *Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В.* Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88–92.
3. *Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. –2005. – Т. 15, № 5. – С. 4–10.
4. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтера, 2007. – 160 с.
5. *Ashen M., Blumenthal R.* Low HDL cholesterol levels // N. Engl. J. Med. – 2005. – N 353. – P. 1252–1260.
6. *Bettini R., Gorini M.* Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxic hepatopathy // Clin. Ter. – 2002. – Vol. 153, N 5. – P. 305–307.
7. *Holoman J.* et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcocholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // J. Hepatol. – 2000. – N 32. – P. 210.
8. *Louvet A.* et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids // Hepatology. – 2007. – N 45. – P. 1348–1354
9. *Medina J.* et al. Approach to the pathogenesis and treat-

ment of nonalcoholic steatohepatitis // Diabetes Care. – 2004. – N 27. – P. 2057–2066.
10. *Oneta C.M., Dufour J.F.* Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations // Swiss Med. Wkly. – 2002. – Vol. 132.– P. 493–505.
11. *Plevris J.N.* et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – N 3. – P. 653–656.
12. *Ratziu V.* Presentation title: A multicentric, double-blind, randomized placebo-controlled trial of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Abstract T1013.
13. *Solga S.F., Diehl A.* Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics // J. Hepatol. – 2003. – N 38. – P. 681–687.
14. *Tilg H., Diehl A.* Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343, N 20. – P. 1467–1476.
15. *Wu W.C., Zhao W., Li S.* Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 313–317.