

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>



# Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ

М.В. Маевская<sup>1\*</sup>, М.Ю. Надинская<sup>1</sup>, В.Д. Луньков<sup>2</sup>, И.Ю. Пирогова<sup>3</sup>,  
Е.В. Чесноков<sup>4</sup>, Х.Б. Кодзоева<sup>1</sup>, В.Т. Ивашкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ООО «Клиники Чайка», Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центр гастроэнтерологии и гепатологии ООО МЦ «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Тюменский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация

**Цель исследования:** оценить влияние урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 139 больных НАЖБП, которые получали 15 мг/кг УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24-х нед. До начала и после окончания исследования были определены показатели функции печени и липидного обмена, индекс стеатоза печени FLI, толщина комплекса интима-медия (ТКИМ) сонных артерий, рассчитан сердечно-сосудистый риск по калькулятору ASCVD 2013.

**Результаты.** На фоне применения УДХК у больных НАЖБП наблюдалось снижение активности АЛТ ( $p < 0,001$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ), ГГТП ( $p < 0,001$ ), концентрации общего холестерина ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p < 0,001$ ), ЛПНП ( $p < 0,001$ ) в крови, индекса стеатоза печени FLI ( $p < 0,001$ ). Кроме того, у женщин также снизился показатель ТКИМ ( $p = 0,048$ ) и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 ( $p = 0,022$ ).

**Выводы.** Применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота, липидный обмен, атеросклероз

**Конфликт интересов:** Заказчиком и спонсором исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании «PRO.MED.CS Praha a.s.».

**Благодарности:** Авторы выражают благодарность ассистенту кафедры пропедевтики внутренних болезней Сеченовского Университета Р.В. Масленникову за ценные комментарии и предложения.

**Для цитирования:** Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков 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>

## An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study

Marina V. Mayevskaya<sup>1\*</sup>, Maria Yu. Nadinskaia<sup>1</sup>, Valeriy D. Lunkov<sup>2</sup>, Irina Yu. Pirogova<sup>3</sup>, Evgeny V. Chesnokov<sup>4</sup>,  
Khava B. Kodzoeva<sup>1</sup>, Vladimir T. Ivashkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Chaika Clinics Ltd, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> LLC MC "Lotus" Center for Gastroenterology and Hepatology, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

**Aim.** To evaluate effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** The study included 139 patients with NAFLD who received 15 mg/kg of UDCA (Ursosan®) per day for 24 weeks. Before and after the study, liver function and lipid metabolism, liver steatosis index FLI, intima-media thickness (IMT) of the carotid arteries were determined. The cardiovascular risk was calculated according to the ASCVD 2013.

**Results.** The use of UDCA in patients with NAFLD led to a decrease in ALT ( $p < 0.001$ ), AST ( $p < 0.001$ ) and GGT ( $p < 0.001$ ) activity; total cholesterol concentration ( $p < 0.001$ ); triglycerides ( $p < 0.001$ ); and LDL ( $p < 0.001$ ) in the blood and the FLI liver steatosis index ( $p < 0.001$ ). In addition, the rate of cardiovascular risk ( $p = 0.022$ ) and IMT ( $p = 0.048$ ) in women also decreased.

**Conclusions.** The use of UDCA in NAFLD reduces the activity of inflammatory processes in the liver, its steatosis, and also improves lipid metabolism and exerts potential anti-atherogenic effects. Against the background of UDCA administration, there was no progression of liver fibrosis. None of the participants in the observational programme reached a normal body mass by the end of the program; therefore, the attained positive changes should be attributed directly to the effects of UDCA.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid, lipid metabolism, atherosclerosis

**Conflicts of interest.** The customer and sponsor of the study was PRO.MED.CS Marketing CJSC on behalf of PRO.MED.CS Praha a.s.

**Acknowledgments:** Authors are indebted to Roman V. Maslennikov (assistant at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University) for valuable comments and suggestions.

**For citation:** Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva Kh.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 USPEH study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) даже на стадии стеатоза служит независимым фактором риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [1]. Эта проблема особенно актуальна для российского здравоохранения, так как смертность населения от заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения высока, а распространение НАЖБП в популяции согласно российским эпидемиологическим исследованиям превышает 30 % [2, 3]. В основе эффекта НАЖБП на сердечно-сосудистую систему лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии и воспаления вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов [4]. Существует гипотеза, которая поддерживается рядом научных работ, о том, что стеатоз печени ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии — основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности [5]. Известно, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 10–15 % и риск развития инсульта на 13–18 % [1]. Все эти данные позволяют сделать предположение, что стеатоз печени вносит существенный вклад в процесс атерогенеза. Поиск лекарственных средств, спо-

собных уменьшить стеатоз печени и, таким образом, снизить риск развития атеросклероза, представляется актуальным и важным.

Целью данного исследования было оценить, как применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) влияет на выраженность стеатоза и факторы атерогенеза у больных НАЖБП. Исследование получило кодовое название УСПЕХ — Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени.

## Материалы и методы

Исследование проводилось как многоцентровая неинтервенционная наблюдательная программа. В нем участвовали пациенты со стеатозом печени в рамках НАЖБП. Включенные в исследование пациенты получали УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг на протяжении 24-х недель. Также всем пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете. В начале исследования и в конце его всем им было проведено определение выраженности стеатоза печени по шкале FLI [6]<sup>1</sup> и фиброза печени по шкале NFS [7]<sup>2</sup>, а также ТКИМ<sup>3</sup> сонных артерий с помощью УЗИ и произведена оценка

<sup>1</sup> FLI (Fatty Liver Index) =  $e^y / (1 + e^y) \times 100$ ,

где  $y = 0,953 \times \ln(\text{триглицериды, мг/дл}) + 0,139 \times [\text{ИМТ, кг/м}^2] + 0,718 \times \ln(\text{ГГТП, Ед/л}) + 0,053 \times [\text{обхват талии, см}] - 15,745$ .

Использовался онлайн-калькулятор <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index>

<sup>2</sup> NFS (Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score) =  $-1,675 + (0,037 \times [\text{возраст, лет}]) + (0,094 \times [\text{ИМТ, кг/м}^2]) + (1,13 \times [\text{диабет или нарушенная гликемия натощак [да = 1, нет = 0]}) + (0,99 \times \text{АСТ/АЛТ}) - (0,013 \times [\text{тромбоциты, } 10^9/\text{л}]) - (0,66 \times [\text{альбумин, г/дл}])$ .

Использовался онлайн-калькулятор <https://www.mdcalc.com/nafl-d-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>

<sup>3</sup> В качестве верхней границы нормы взят 95-й перцентиль для соответствующего пола и возраста [8].

риска развития сердечно-сосудистых осложнений с использованием калькулятора Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) 2013<sup>4</sup>.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет;
- установленный диагноз НАЖБП в сочетании со значением индекса FLI > 60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина и протромбинового индекса);
- решение врача назначить препарат УДХК вне зависимости от фактора включения пациента в исследование;
- подписание пациентами добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- перенесенные ранее инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- прием статинов или основания для их незамедлительного назначения;
- прием других препаратов потенциально влияющих на изучаемые параметры (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, витамин Е, орнитин-аспартат, производные аминокислот, препараты на основе расторопши пятнистой, солодки, артишоков, куркумы, янтарной кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, другие препараты инутрицевтические продукты с гепатотропным действием, указанным в инструкции);
- употребление алкоголя в количествах, которые имеют потенциальный риск для здоровья (40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин; количество баллов по анкете AUDIT > 8 как для мужчин, так и для женщин);
- доказанное заболевание печени другой этиологии;
- сахарный диабет 1-го типа.

Критерии исключения из исследования:

- решение пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе;
- острое гепатоцеллюлярное или холестатическое повреждение печени, возникшее во время исследования.

Для отбора участников исследования были подвергнуты скринингу 150 пациентов с НАЖБП, из них 139 соответствовали критериям включения, у одного была выявлена тромбоцитопения, 2 принимали статины и у 8-ми индекс FLI был ниже 60-ти. Шестеро пациентов были исключены из исследования из-за острого гепатоцеллюлярного повреждения, возникшего вследствие употребления алкоголя во время исследования. Исследование завершили 133 пациента.

Данные представлены в виде медианы [межквартильного интервала], среднего  $\pm$  стандартного

отклонения, абсолютных и относительных цифр в общей группе и подгруппах мужчин и женщин. Для проверки статистических гипотез применялся критерий Вилкоксона, парный *t*-критерий, точный тест Фишера, критерий  $\chi$ -квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

## Результаты

В исследовании приняли участие 102 мужчины и 31 женщина в возрасте от 24 до 68 лет, средний возраст 42 года [37; 51]. Среди основных характеристик между мужчинами и женщинами отмечены статистически значимые различия по возрасту ( $p = 0,029$ ) и частоте сахарного диабета 2-го типа ( $p = 0,006$ ), которые были выше у женщин. Частота артериальной гипертензии и курения в подгруппах не различалась (табл. 1).

Показатели печеночных функциональных тестов, основные параметры липидограммы, индекс FLI, NFS и риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD не различались между мужчинами и женщинами. Согласно индексу NFS выраженный фиброз (F3-F4) отсутствовал у 82% пациентов, у оставшихся 18% получены «неопределенные значения», что не позволяло однозначно оценить степень фиброза. Частота метаболического синдрома, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов, составила 76,5% у мужчин и 87% у женщин ( $p = 0,309$ ). Превышение 95-го перцентиля ТКМ для соответствующего пола и возраста отмечено у 96% мужчин и 97% женщин.

За время исследования, у 23% пациентов на фоне соблюдения диеты и модификации образа жизни наблюдалось снижение веса на 1-3%, никто из них не достиг идеальной массы тела.

Динамика показателей печеночных функциональных тестов на фоне приема УДХК в течение 24-х недель характеризовалась статистически значимым ( $p < 0,001$ ) снижением аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), также наблюдалась тенденция к снижению уровня билирубина и ЩФ (табл. 2).

Распределение пациентов по уровням АЛТ характеризовалось статистически значимым повышением доли лиц со значениями в пределах референсных значений к концу исследования (рис.)

Отмечено статистически значимое изменение показателей липидограммы: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Доля лиц с уровнем триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л статистически значимо

<sup>4</sup> Шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease) была предложена в 2013 г. American Heart Association и American College of Cardiology как модификация Фрамингемской шкалы для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение следующих 10-ти лет и всей предстоящей жизни [9].

Использовался калькулятор [https://static.heart.org/ahamah/risk/Omnibus\\_Risk\\_Estimator.xls](https://static.heart.org/ahamah/risk/Omnibus_Risk_Estimator.xls)

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Table 1. Basement patients' characteristics

Параметр Parameter	Значение Value	<i>p</i>
Пол: мужчины <i>n</i> (%) Gender: men <i>n</i> (%) женщины, <i>n</i> (%) women, <i>n</i> (%)	102 (77) 31 (23)	
Возраст, лет Age, years	42 [37; 51]	
Мужчины Men	42 [36; 49]	0,029
Женщины Women	46 [38; 58]	
Сахарный диабет 2 тип, <i>n</i> (%) Type 2 Diabetes Mellitus, <i>n</i> (%)	53 (40)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	34 (33)	0,006
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	19 (61)	
Артериальная гипертензия, <i>n</i> (%) Arterial hypertension, <i>n</i> (%)	35 (26)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	23 (23)	0,074
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	12 (39)	
Курение, <i>n</i> (%) Smoking, <i>n</i> (%)	55 (41)	
Мужчины, <i>n</i> (%) Men, <i>n</i> (%)	43 (42)	0,734
Женщины, <i>n</i> (%) Women, <i>n</i> (%)	12 (39)	

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей в течение исследования

Table 2. The dynamics of laboratory indicators during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
АЛТ, Ед/л ALT, U/L	58 [44; 84]	32 [26; 41]	<0,001
АСТ, Ед/л AST, U/L	32 [25; 44]	26 [23; 32]	<0,001
ГГТП, Ед/л, ВГН = 40 Ед/л GGT, U/L, UNL = 40 U/L	41 [29; 54]	28 [21; 40]	<0,001
ЩФ, Ед/л, ВГН = 112 Ед/л ALP, U/L, UNL = 112 U/L	71 [52; 89]	68 [52; 87]	0,195
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, umol/L	17,3±5,9	16,3±2,9	0,033
Холестерин общий, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	6,20±1,40	5,83±1,24	<0,001
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	3,50 [2,39; 4,41]	2,20 [1,40; 3,45]	<0,001
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л, <i>n</i> (%) Triglycerides ≥1.7 mmol/L, <i>n</i> (%)	124 (93)	86 (65)	<0,001
ЛПВП, ммоль/л HDL, mmol/L	1,22±0,29	1,20±0,21	0,306
ЛПНП, ммоль/л LDL, mmol/L	3,96±1,0	3,8±0,88	<0,001

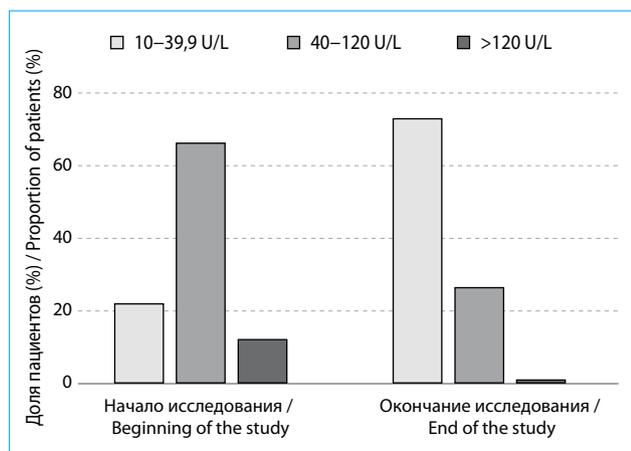


Рис. Распределение больных по уровню АЛТ в течение исследования

Fig. Distribution of patients by their ALT level during the study

снижалась. Существенных изменений уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в общей группе и подгруппах мужчин и женщин не наблюдалось (табл. 2).

К моменту окончания исследования индекс FLI статистически значимо снижался ( $p < 0,001$ ). Распределение по значениям индекса FLI (более 60, от 30 до 60 и менее 30) значимо изменилось в сторону уменьшения числа пациентов с индексом более 60 в общей группе, а также при раздельном расчете среди мужчин и женщин (табл. 3). Через 24 нед. лечения у 30 (22,6%) пациентов наблюдалось снижение индекса FLI до значений т.н. «серой зоны», когда невозможно исключить или подтвердить стеатоз, еще у одного пациента индекс FLI оказался менее 30, что с высокой вероятностью исключало стеатоз. Существенной динамики фиброза печени согласно значениям индекса NFS за время проведения исследования не наблюдалось (табл. 3).

ТКИМ к окончанию исследования статистически значимо снижалась при расчете в общей группе пациентов ( $p = 0,029$ ) и подгруппе женщин ( $p = 0,048$ ); в подгруппе мужчин наблюдалась тенденция к снижению ТКИМ (табл. 4). При оценке

значения ТКИМ на момент окончания исследования по отношению к 95-му перцентилю для соответствующего пола и возраста достижение референсных значений не наблюдалось.

Статистически значимой динамики 10-ти летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD при оценке у всех пациентов и в подгруппе мужчин не выявлено. При оценке у женщин установлено статистически значимое снижение риска ( $p = 0,022$ ). Риск сердечно-сосудистых осложнений в течение жизни существенно не менялся за время проведения исследования (табл. 4).

## Обсуждение результатов

В последние годы НАЖБП заняла основное место в структуре как неинфекционных заболеваний печени, так и заболеваний печени в целом и составляет 27,0 % среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью [2]. При этом лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3 % был диагностирован стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фредриксону) — 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % [3]. НАЖБП привлекает к себе столь пристальное внимание вследствие большого негативного потенциала влияния на долгосрочный жизненный прогноз пациента. В первую очередь этот негативный потенциал связан с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и их фатальных и нефатальных осложнений, т.е. пациент либо погибает, либо становится временно или постоянно нетрудоспособным [10]. Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция и ТКИМ сонной артерии — основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска и инсулинорезистентности [5]. Доказано, что с прогрессированием НАЖБП снижается количество рецепторов к ЛПНП в печени [4]. Таким образом, НАЖБП — это заболевание,

Таблица 3. Динамика показателей стеатоза и фиброза печени в течение исследования

Table 3. The dynamics of liver steatosis and fibrosis indicators during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
FLI	86±10,1	72,8±17,8	<0,001
FLI ≥ 60, <i>n</i> (%) Fatty liver ruled in	133 (100%)	102 (76,7%)	<0,001
FLI 30-59, <i>n</i> (%) Fatty liver neither ruled in nor ruled out	-	30 (22,6%)	
FLI <30, <i>n</i> (%) Fatty liver ruled out	-	1 (0,8%)	
NFS	-2,476 ± 1,091	-2,477±0,950	0,798

*Таблица 4.* Динамика толщины комплекса интима-медиа и риска развития сердечно-сосудистых осложнений в течение исследования

*Table 4.* The dynamics of intima-media thickness and cardiovascular risk during the study

Параметр Indicator	Начало исследования Beginning of the study	Окончание исследования End of the study	<i>p</i>
ТКИМ, мм Intima-media thickness, mm	1,056±0,200	1,044±0,184	0,029
Мужчины Men	1,032±0,185	1,023±0,170	0,114
Женщины Women	1,136±0,230	1,111±0,215	0,048
ASCVD, десятилетний риск, % ASCVD, 10-year risk, %	6,3 [3,4; 11,3]	5,7 [3,0; 9,6]	0,245
Мужчины Men	5,8 [3,7; 11,1]	5,9 [3,4; 9,9]	0,957
Женщины Women	7,8 [2,5; 12,5]	4,9 [2,3; 9,4]	0,022
ASCVD, риск в течение жизни, % ASCVD, lifetime risk, %	50 [46; 69]	50 [46; 69]	0,095
Мужчины Men	50 [50; 69]	50 [46; 69]	0,376
Женщины Women	50 [39; 50]	39 [39; 50]	0,102

которое характеризуется не только прогрессирующим повреждением печени, но и связано с развитием основных внепеченочных осложнений, среди которых сердечно-сосудистые делают основной вклад в смертность населения.

В лечении коморбидного пациента с НАЖБП преимущества имеют плейотропные молекулы не только в аспекте их многофакторного действия, направленного сразу на несколько патогенетических звеньев заболевания, но и в аспекте профилактики полипрагмазии и оптимизации экономических затрат на лечение пациента. Такими характеристиками обладает УДХК, которая оказывает цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие. Кроме того, УДХК модулирует процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение уровня сывороточных трансаминаз и ГГТП. В клинической практике именно АЛТ служит маркером воспалительного процесса в печени и ориентиром эффективности того или иного метода терапии вне зависимости от причины повреждения печени. Существуют убедительные доказательства независимого влияния

уровней АЛТ и АСТ на смертность от заболеваний печени [11–14]. Вопросом дальнейшего наблюдения и анализа данных служит способность лиц, достигших нормального результата, длительно его сохранять, что обеспечит позитивный вклад в прогноз заболевания.

Заслуживают внимания изменения в липидном спектре в результате лечения УДХК: снижение уровня общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП. Доля лиц с уровнем триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л статистически значимо снизилась. Этот показатель особенно актуален для участников исследования, поскольку служит критерием метаболического синдрома и входит в расчетные данные индекса FLI — инструмента для оценки стеатоза печени.

Связь стеатоза и ТКИМ, который выступает как ранний признак атеросклероза, была описана в литературе: наличие стеатоза исходно было предиктором образования каротидных бляшек [15, 16]. В проведенном исследовании лечение УДХК привело к уменьшению ТКИМ, а также к снижению десятилетнего риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин согласно калькулятору ASCVD. Уменьшение ТКИМ и стеатоза печени после лечения УДХК также свидетельствует в пользу единого патогенетического механизма, который лежит в основе метаболических нарушений при НАЖБП и эффективности УДХК — молекулы с плейотропным действием.

В данном исследовании ни у кого из пациентов не наблюдалось прогрессирования фиброза согласно индексу NFS, однако для более корректной

оценки требуется более длительный период наблюдения за пациентами.

## Заключение

Применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает

показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами. На фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Никто из участников наблюдательной программы не достиг нормальной массы тела к ее окончанию, поэтому представленные положительные изменения следует отнести непосредственно к эффектам УДХК.

## Литература / References

1. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):109–17. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as the cause and effect of cardiometabolic complications. Features of pharmacotherapy. Place ursodeoxycholic acid. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):109–17 (In Rus.). DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122
2. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2016;26(2):24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Maev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2016;26(2):24–42. (In Rus.). DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
3. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол.* 2014;24(4):32–8. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study, DIREG L 01903). *Ros z gastroenterol gepatol koloproktol.* 2014;24(4):32–8 (In Rus.).
4. *Ахмедов В.А.* Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ.* 2018;1(II):86–8. [Akhmedov V.A. The relationship of cardiovascular complications and non-alcoholic fatty liver disease. *Breast cancer.* 2018;1(II):86–8 (In Rus.).
5. *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol.* 2016;65(1):95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
6. *Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al.* The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. DOI: 10.1186/1471-230X-6-33
7. *EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.* *J Hepatol.* 2015;63(1):237–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
8. *Engelen L., Ferreira I., Stehouwer C.D., Boutouyrie P., Laurent S.* Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J.* 2013;34(30):2368–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs380
9. *Goff D.C., Lloyd-jones D.M., Bennett G. et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S49–73. DOI: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98
10. *Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., Targher G.* Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68(2):335–52. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.021
11. *Kim H.C., Nam C.M., Jee S.H., Han K.H., Oh D.K., Suh I.* Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ.* 2004;328(7446):983. DOI: 10.1136/bmj.38050.593634.63
12. *Lee T.H., Kim W.R., Benson J.T., Therneau T.M., Melton L.J.* Serum aminotransferase activity and mortality risk in a United States community. *Hepatology.* 2008;47(3):880–7. DOI: 10.1002/hep.22090
13. *Ruhl C.E., Everhart J.E.* Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population. *Gastroenterology.* 2009;136(2):477–85. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.052
14. *Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K.* ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18–35. DOI: 10.1038/ajg.2016.517
15. *Pais R., Giral P., Khan J.F. et al.* Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol.* 2016;65(1):95–102. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.02.023
16. *Ozel coskun B.D., Yucesoy M., Gursoy S. et al.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000264

**Сведения об авторах**

**Маевская Марина Викторовна\*** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: liver.orc@mail.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Надинская Мария Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: marianad@rambler.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Луньков Валерий Дмитриевич** — врач-гастроэнтеролог ООО «Клиники Чайка»  
Контактная информация: vdlunkov@gmail.com  
125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16А, стр. 3. Бизнес-центр МЕТРОПОЛИС.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

**Пирогова Ирина Юрьевна** — доктор медицинских наук, руководитель Центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «Медицинский центр “Лотос”», Челябинск.  
Контактная информация: irina\_pirogova@inbox.ru;  
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 43, кв. 58.

**Чесноков Евгений Викторович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: tgm@tyumsmu.ru;  
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

**Кодзоева Хава Багаудиновна** — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kod\_eva@bk.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: kont07@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Information about the authors**

**Marina V. Mayevskaya\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: liver.orc@mail.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

**Maria Yu. Nadinskaia** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: marianad@rambler.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

**Valeriy D. Lunkov** — gastroenterologist at Chaika Clinics Ltd.  
Contact information: vdlunkov@gmail.com  
125171, Moscow, Leningrad Highway, 16A, build. 3. Business Center METROPOLIS.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

**Irina Yu. Pirogova** — Dr. Sci. (Med.), Head, LLC MC “Lotus” Center for Gastroenterology and Hepatology.  
Contact information: irina\_pirogova@inbox.ru;  
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 43, apt. 58.

**Evgeny V. Chesnokov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology and Clinical Pharmacology, Tyumen State Medical University.  
Contact information: tgm@tyumsmu.ru;  
625023, Tyumen, Odesskaya str., 54.

**Khava B. Kodzoeva** — medical resident, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: kod\_eva@bk.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).  
Contact information: kont07@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 30.08.2019 Принята: 02.12.2019 Опубликована: 25.12.2019  
Submitted: 30.08.2019 Accepted: 02.12.2019 Published: 25.12.2019